

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕКСІЯ 10, МЕКСІЯ 20

(MEXIA 10, MEXIA 20)

Склад:

діюча речовина: memantine;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить мемантину гідрохлориду 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 10 мг: целюлоза мікрокристалічна, лактоза DC (містить лактози моногідрат, повідон); кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, покриття Opadry Y-1 7000 White (містить гіпромелозу, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь);

таблетки по 20 мг: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, тальк, магнію стеарат, покриття Opadry Pink 20 A34056 (містить гіпромелозу, гідроксипропілцелюлозу, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: таблетки продовгуваті двоопуклі, звужені до центру, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, з лінією розлому з обох боків;

таблетки по 20 мг: продовгуваті овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору з гравіруванням «20» 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-аспартат)-рецепторів.

D-

Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст 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 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 моноекспоненціально з проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить 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 дієти, наприклад заміни багатого на м'ясні страви раціону на вегетаріанський, 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 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 легкого ступеня до тяжких форм.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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.

Слід уникати одночасного застосування мемантину і амантадину через ризик фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно пов'язаними NMDA-антагоністами. Те ж саме можна сказати про кетамін і декстрометорфан. Сумісне призначення мемантину та спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену може модифікувати їх ефекти, що може зумовити необхідність корекції доз. В одному з опублікованих звітів зазначалося також про можливий ризик комбінації мемантину і фенітоїну.

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 з участю 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, епоксид гідролази 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 одну ту ж саму систему рецепторів, що й мемантин, а тому побічні ефекти (переважно пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС)) можуть бути частішими або вираженішими.

Деякі фактори, що спричиняють збільшення рН сечі, можуть обумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають суттєві зміни дієти, наприклад заміну багатого на м'ясні страви 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*.

Пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, та пацієнти з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III-IV ступеня), а також з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, не були включені до числа учасників досліджень, тому щодо них є лише обмежені дані. За пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних щодо впливу мемантину при застосуванні його у період вагітності немає. Потенційний ризик для людини невідомий. Дослідження вказують на можливість уповільнення внутрішньоутробного росту при впливі концентрацій, ідентичних або дещо більших від тих, що застосовуються для людини. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, зумовлених явною необхідністю.

Невідомо, чи відбувається екскреція мемантину у грудне молоко, що, однак, можливо з огляду на 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 здатності керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Крім того, мемантин проявляє 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 потрібно 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 підтримувальну дозу слід визначити шляхом поступового збільшення дози на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином:

1-й тиждень (1-7-й день):

приймати ½ таблетки (5 мг на добу) протягом тижня;

2-й тиждень (8-14-й день):

приймати 1 таблетку (10 мг на добу) протягом тижня;

3-й тиждень (15-21-й 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 підтримувальна доза становить 20 мг на добу.

Тривалість лікування індивідуально визначає лікар, з досвідом діагностування та лікування хвороби Альцгеймера. Слід регулярно оцінювати переносимість та дозування мемантину, особливо протягом перших 3 місяців лікування. У подальшому клінічний ефект мемантину і реакцію пацієнта на лікування слід оцінювати регулярно відповідно до діючих клінічних рекомендацій. Підтримувальне лікування можна продовжувати, поки терапевтичний ефект залишається сприятливим, а переносимість мемантину – доброю. Слід розглянути можливість припинення лікування мемантином, якщо зникають ознаки терапевтичного ефекту або погіршується переносимість лікування.

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 (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) зниження дози препарату 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 важкого 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 (Child Pugh 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 дозою до 140 мг або невстановленою дозою спостерігалися 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, що тривала 10 днів, пізніше – диплопія та збудження. Після симптоматичного лікування та плазмаферезу пацієнт одужав без небажаних наслідків.

Лікування

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

У разі надмірної загальної стимуляції ЦНС симптоматичні лікувальні заходи слід застосовувати з обережністю.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: грибкові захворювання.

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 нервової системи: запаморочення, порушення рівноваги, порушення ходи, судомні напади.

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

З боку дихальної системи: задишка.

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

З боку гепатобіліарної системи: підвищені показники функції печінки, гепатит.

Загальні порушення: головний біль, підвищена втомлюваність.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: по 10 таблеток у блістері, по 5 або 10 блістерів у картонній упаковці;

по 25 таблеток у блістері, по 2 або 4 блістери у картонній упаковці;

по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній упаковці.

Таблетки по 20 мг: по 14 таблеток у блістері, по 2 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НОВЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, № 299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.