ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Мемантин-Тева

(Memantine-Teva)

Склад:

діюча речовина: мемантину гідрохлорид;

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

допоміжні речовини:

ядро: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон (Тип А), тальк, магнію стеарат;

плівкова оболонка:

таблетки по 10 мг: гіпромелоза 6сР, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол 3350, триацетин;

таблетки по 20 мг: гіпромелоза 6сР, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол 3350, триацетин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки по 10 мг: білі двоопуклі таблетки у формі капсули, вкриті плівковою оболонкою, з тисненнями «М» та «10» на одній стороні, що розділені лінією розлому, з розміром 9,8 × 4,9 мм. Таблетку можна розділити на дві рівні дози.

Таблетки по 20 мг: темно-рожеві овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «М 20» на одній стороні, з розміром 12,6 × 7 мм.

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 — 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 із хворобою Альцгеймера середнього та тяжкого ступеня (за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) оцінка 3–14) включало загалом 252 амбулаторних пацієнти.

Позитивний вплив терапії мемантином спостерігається 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 легкого та середнього ступеня тяжкості (загальний бал MMSE за вихідними показниками від 10 до 22) включало 403 пацієнти. У пацієнтів, які застосовували мемантин, зафіксовано статистично значно кращий ефект, ніж у пацієнтів, 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). У іншому дослідженні монотерапії при хворобі Альцгеймера легкого та середнього ступеня тяжкості загалом було рандомізовано 470 пацієнтів (загальний бал MMSE за початковими показниками 11–23). У проспективно 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) із шести фаз III плацебо-контрольованих 6-місячних досліджень (включаючи дослідження монотерапії та дослідження пацієнтів, які приймали стабільну дозу інгібіторів ацетилхолінестерази) показали 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 пацієнтів, які застосовували мемантин (21 % проти 11 %, p < 0,0001).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Абсолютна біодоступність мемантину становить 100 %. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (T_{max}) становить 3–8 годин. Ознак впливу прийому їжі на абсорбцію мемантину немає.

Розподіл. Прийом мемантину в добовій дозі 20 мг призводить до стабільної концентрації лікарського засобу в плазмі крові у межах від 70 до 150 нг/мл (0,5–1 мкмоль) зі значними індивідуальними коливаннями. При застосуванні добових доз від 5 до 30 мг співвідношення вмісту лікарського засобу в цереброспінальній рідині та сироватці крові становило 0,52.

Об’єм розподілу становить приблизно 10 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв’язується із

білками плазми крові.

Біотрансформація. В організмі людини приблизно 80 % мемантину циркулює у вигляді вихідної речовини. Основними метаболітами у людини є N-3,5-диметил-глудантан, ізомерна суміш 4- й 6-гідроксимемантину та 1-нітрозо-3,5-диметиладамантан. Жоден із метаболітів не має NMDA-антагоністичних властивостей. Участі цитохрому Р450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено. При дослідженні із пероральним застосуванням ^{14}С-мемантину в середньому 84 % дози виводилося протягом 20 днів, більше 99 % екскретувалося нирками.

Виведення. Мемантин виводиться моноекспоненціальним чином, період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить до 170 мл/хв/1,73 м^2, частина загального ниркового кліренсу забезпечується канальцевою секрецією. Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також канальцеву реабсорбцію, вірогідно за участю катіонної транспортної системи білків. Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у 7–9 разів. Олужнення сечі може відбуватися внаслідок радикальної зміни раціону, зокрема при переході з раціону, багатого м’ясними стравами, на вегетаріанство або при інтенсивному застосуванні 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 рівень 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 лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Механізм дії передбачає, що ефект L-допи, допамінергічних агоністів та антихолінергічних засобів може посилюватися при одночасному їх застосуванні з NMDA-антагоністами, такими як мемантин. Можливим є зниження ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Сумісне призначення мемантину та спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену, може модифікувати їх ефекти, також може виникнути потреба в коригуванні дози.

Слід уникати одночасного застосування мемантину та амантадину через ризик

фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно пов’язаними NMDA-антагоністами. Зазначене може стосуватись кетаміну і декстрометорфану. Опубліковано один звіт про можливий ризик комбінації мемантину та 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 рівня у плазмі крові.

При сумісному призначенні мемантину з гідрохлоротіазидом (ГХТ) або будь-якою комбінацією з ГХТ можливе зниження рівня ГХТ у сироватці крові.

За даними післяреєстраційного спостереження, відомі окремі випадки підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) при застосуванні мемантину пацієнтами, які приймають варфарин. Незважаючи на те, що причинний взаємозв’язок не встановлено, рекомендується проводити ретельний моніторинг протромбінового часу або МНС у пацієнтів, які одночасно приймають пероральні антикоагулянти.

У процесі однодозових фармакокінетичних досліджень у молодих здорових добровольців не спостерігалося значущих медикаментозних взаємодій між мемантином та глібуридом/метформіном або донепезилом.

У клінічному дослідженні серед молодих здорових добровольців не виявлено значущого впливу мемантину на фармакокінетику галантаміну.

Мемантин *in vitro* не пригнічує ферменти CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавінвмісну монооксигеназу, епоксидгідролазу або сульфітацію.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності при призначенні лікарського засобу пацієнтам з епілепсією, судомами в анамнезі або пацієнтам із факторами ризику розвитку епілепсії.

Необхідно уникати одночасного застосування з такими NMDA-антагоністами як амантадин, кетамін або декстрометорфан. Ці сполуки діють на ту саму групу рецепторів, що й мемантин, відповідно, побічні реакції (переважно з боку ЦНС) можуть спостерігатися частіше або бути більш вираженими. Деякі фактори, що спричиняють підвищення pH сечі, можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за станом пацієнта. До таких факторів належать радикальна зміна раціону, зокрема перехід з багатого м’ясними стравами раціону на вегетаріанство або інтенсивне застосування антацидних шлункових засобів. Рівень pH сечі також може підвищуватися при тубулярному нирковому ацидозі (ТНА) або тяжких інфекціях сечовивідних шляхів, спричинених бактеріями роду *Proteus*.

З більшості клінічних досліджень виключалися пацієнти з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III–IV ступеня згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Внаслідок цього наявні лише обмежені відповідні дані, а за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Лікарський засіб Мемантин-Тева містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або

синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо впливу мемантину при застосуванні його у період вагітності обмежені або відсутні. Експериментальні дослідження на тваринах вказують на можливість уповільнення внутрішньоутробного росту при впливі концентрацій, ідентичних або дещо вищих 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.

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється мемантин у грудне молоко, але, беручи до уваги ліпофільність субстанції, це є можливим. Жінки, які приймають мемантин, повинні утриматися від грудного годування.

Фертильність. Не спостерігалося негативного впливу мемантину на фертильність чоловіків та жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Хвороба Альцгеймера від середнього до тяжкого ступеня зазвичай зумовлює погіршення здатності керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Більш того, мемантин має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами, тому амбулаторних пацієнтів слід попередити про необхідність дотримання особливої обережності**.**

Спосіб застосування та дози.

Лікування має розпочинати та контролювати лікар, досвідчений у діагностиці та лікуванні деменції при хворобі Альцгеймера. Терапію розпочинають лише за наявності опікуна, який регулярно контролюватиме прийом лікарського засобу пацієнтом. Діагноз встановлюють відповідно до існуючих настанов. Переносимість та дозування мемантину потрібно регулярно переглядати, найкраще після трьох місяців з початку терапії. Отже, клінічну користь мемантину та толерантність пацієнта до лікування потрібно регулярно перевіряти відповідно до існуючих клінічних настанов. Підтримуючу терапію можна продовжувати до тих пір, доки терапевтичний ефект є позитивним, а пацієнт добре переносить лікування мемантином. Припинення лікування мемантином слід розглянути за відсутності терапевтичного ефекту або якщо пацієнт погано переносить лікування.

Таблетки слід приймати 1 раз на добу кожного дня в один і той самий час незалежно від вживання їжі.

Дорослі

Титрування дози. Максимальна добова доза становить 20 мг. Для того, щоб зменшити ризик появи побічних реакцій, підтримуюча доза досягається шляхом висхідного титрування на 5 мг

на тиждень протягом перших трьох тижнів, як вказано нижче:

1-й тиждень (1–7 день): приймати ½ таблетки (5 мг) на добу протягом 7 днів;

2-й тиждень (8–14 день): приймати 1 таблетку (10 мг) на добу протягом 7 днів;

3-й тиждень (15–21 день): приймати 1½ таблетки (15 мг) на добу протягом 7 днів.

Починаючи з 4 тижня і далі: приймати 20 мг на добу – 2 таблетки по 10 мг або 1 таблетку по 20 мг.

Рекомендована підтримуюча доза – 20 мг на добу.

Пацієнти літнього віку. На основі клінічних досліджень, рекомендована доза для пацієнтів віком від 65 років становить 20 мг на добу (2 таблетки по 10 мг або 1 таблетка 20 мг 1 раз на добу) як описано вище.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) коригування дози не потрібне. Пацієнтам із помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) добова доза повинна становити 10 мг на добу. Якщо ця доза добре переноситься пацієнтом впродовж принаймні 7 днів лікування, її можна збільшити до 20 мг на добу згідно зі стандартною схемою підбору доз. Пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 5–29 мл/хв) призначають добову дозу 10 мг.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнтам з легким або середнім ступенем порушення функції печінки (класи А та В за шкалою Чайлда – П'ю) коригування дози не потрібне. Немає даних щодо застосування мемантину пацієнтами із тяжким порушенням функції печінки, тому призначення мемантину даній категорії пацієнтів не рекомендується.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям віком до 18 років у зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Дані щодо передозування з клінічних досліджень та післяреєстраційного спостереження обмежені.

Симптоми. Передозування у порівняно великих дозах (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів) пов'язувалося або з такими симптомами, як втомлюваність, слабкість та/або діарея, або мало безсимптомний перебіг. При прийомі доз до 140 мг або невідомих доз спостерігалися розлади з боку ЦНС (сплутаність свідомості, в'ялість, сонливість, вертиго, збудження, агресивність, галюцинації та порушення ходи) та/або з боку шлунково-кишкового тракту (блювання та діарея).

У найтяжчому відомому випадку передозування після перорального прийому загальної дози 2000 мг мемантину у пацієнта спостерігалися розлади з боку ЦНС (кома протягом 10 днів, пізніше – диплопія та збудження). Після симптоматичного лікування і плазмаферезу пацієнт

повністю одужав без будь-яких перманентних залишкових явищ.

Ще в одному випадку великого передозування (400 мг мемантину перорально) пацієнт також вижив і одужав. У нього спостерігалися розлади з боку ЦНС, такі як занепокоєність, психоз, зорові галюцинації, судомна готовність, сонливість, заціпеніння та непритомність.

Лікування. При передозуванні проводять симптоматичне лікування. Специфічний антидот відсутній. У разі необхідності проводять стандартні клінічні процедури для видалення з організму діючої речовини, зокрема промивання шлунка, прийом активованого вугілля (для переривання можливої ентерогепатичної рециркуляції), підкислення сечі, форсований діурез.

У випадку симптомів та ознак надмірної загальної стимуляції ЦНС симптоматичне лікування слід застосовувати з обережністю.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень мемантину загальна частота побічних реакцій не відрізнялася від такої на тлі прийому плацебо, а негативні явища зазвичай були легкого або середнього ступеня тяжкості. Найчастіші побічні реакції з більшою частотою появи у групі з мемантином порівняно з плацебо включали запаморочення, головний біль, запор, сонливість та артеріальну гіпертензію.

Наведені нижче побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень і в постреєстраційний період, 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).

Інфекції та інвазії: нечасто – грибкові інфекції.

З боку імунної системи: часто – гіперчутливість до лікарського засобу.

З боку психіки: часто – сонливість; нечасто – сплутаність свідомості, галюцинації[1]; частота невідома – психотичні реакції[2].

З боку нервової системи: часто – запаморочення, порушення рівноваги; нечасто – порушення ходи; дуже рідко – судоми.

Серцеві порушення: нечасто – серцева недостатність.

Судинні порушення: часто – артеріальна гіпертензія; нечасто – венозний тромбоз/ тромбоемболія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – диспное.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – запор; нечасто – блювання; частота невідома – панкреатит[2].

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: часто – підвищення показників функції печінки; частота невідома – гепатит.

Загальні розлади та місцеві реакції: часто – головний біль; нечасто – втомлюваність.

[1] Галюцинації спостерігали переважно у пацієнтів із хворобою Альцгеймера тяжкого ступеня.

[2] Окремі повідомлення у постмаркетинговий період.

Хвороба Альцгеймера пов’язана з депресією, суїцидальними ідеями та суїцидом. Такі випадки відомі у пацієнтів у постреєстраційному періоді при застосуванні мемантину.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс ЛТД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB015, BLB 016 Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта.