

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

мемокс 10

(MEMOX 10)

мемокс 20

(MEMOX 20)

Склад:

діюча речовина: мемантин;

1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

суміш для плівкового покриття: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 4000 (макрогол), для таблеток 20 мг: заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

«Мемокс 10»: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого кольору, з гравіруванням «M9MN» і «10» з одного боку і рискою – з іншого;

«Мемокс 20»: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою червоно-коричневого кольору, з гравіруванням «M9MN 20» з одного боку і рискою – 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-рецепторів (N-метил-D-аспартат).

Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.

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 препарату 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. Середній об'єм розподілу мемантину становить 10 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв'язується з протеїнами плазми крові.

Біотрансформація.

Близько 80 % циркулюючих в організмі людини споріднених з мемантином гідрохлоридом сполук присутні у вигляді початкової речовини. Основними метаболітами в людини є

N-3,5-диметил-глюдантан, ізомерна суміш 4- і 6-гідроксимемантину, а також 1-нітроз-3,5-диметиладамантан. Жоден із цих метаболітів не проявляє антагоністичної дії відносно NMDA-рецепторів. Учасі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено. У дослідженні при пероральному застосуванні ^{14}C -мемантину в середньому 84 % дози було еліміновано протягом 20 днів, більше 99 % дози було виведено нирками.

Елімінація.

Мемантин елімінується за кривою моноекспоненціальної залежності із проміжком $t_{1/2}$ період напіввиведення від 60 до 100 годин. У людей з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить $170 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$. 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 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_1 (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.

З огляду на фармакологічні ефекти та механізм дії мемантину гідрохлориду можуть спостерігатися наступні реакції взаємодії:

- 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 і декстрометорфану. В одному опублікованому звіті зазначалося також про можливий ризик комбінації мемантину й фенітоїну;
- механізм дії передбачає можливе посилення ефектів L-допа, допамінергічних агоністів та антихолінергічних засобів при одночасному застосуванні таких NMDA-антагоністів, як мемантин. Можливе послаблення ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Сумісне призначення мемантину та спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену може модифікувати їх ефекти, що може обумовити 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, обумовлюючи потенційний ризик підвищення рівнів вмісту цих препаратів у плазмі крові;
- при сумісному призначенні мемантину з гідрохлоротіазидом чи будь-яким комбінованим препаратом, який містить гідрохлоротіазид, можливе зниження рівня вмісту останнього 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 одноразових доз у молодих здорових добровольців суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/метформіном, донепезилом не виявлено.

Відповідно до наявних даних клінічних досліджень у молодих здорових добровольців не спостерігали значущого впливу мемантину гідрохлориду на фармакокінетику галантаміну. Мемантин *in vitro* не є інгібітором CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавінвмісної монооксигенази, епоксидгідролази або сульфатіону.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності, призначаючи препарат хворим на епілепсію, пацієнтам з епізодами судом в анамнезі, а також пацієнтам із факторами ризику розвитку епілепсії.

Слід уникати одночасного застосування препарату з такими (NMDA)-антагоністами, як амантадин, кетамін та 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 підвищення 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 чи внаслідок тяжких інфекцій сечового тракту, спричинених *Proteus bacteria*.

Існують лише обмежені дані щодо пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, пацієнтів із декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III-IV ступеня згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Тому за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

До складу препарату входить лактоза, тому його не повинні приймати пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або порушеннями всмоктування глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо впливу мемантину при застосуванні його у період вагітності немає.

Повідомлялося, що 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, обумовлених чіткою та явною необхідністю.

Годування груддю

Невідомо, чи відбувається екскреція мемантину у грудне молоко, однак, враховуючи ліпофільність субстанції, жінкам, які застосовують мемантин, слід утриматися від годування

груддю.

Фертильність

Побічний вплив мемантину на репродуктивну функцію чоловіків та жінок не відзначався.

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

Хвороба Альцгеймера від середнього ступеня до тяжких форм зазвичай зумовлює погіршення здатності керувати автомобілем та 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 приймати разом з їжею чи незалежно від вживання їжі.

Тривалість лікування індивідуально визначає лікар, який має досвід діагностування та лікування хвороби Альцгеймера. Діагноз слід встановлювати відповідно до діючих практичних рекомендацій. Переносимість і дозування лікарського засобу слід регулярно оцінювати, бажано протягом 3 місяців після початку лікування. Таким чином, клінічні переваги застосування мемантину гідрохлориду та переносимість лікарського засобу пацієнтом слід регулярно переглядати відповідно до поточних клінічних рекомендацій. Підтримуюче лікування може тривати, поки терапевтичний ефект вважатиметься сприятливим, і пацієнт переноситиме лікування мемантином гідрохлоридом. Припинення терапії лікарським засобом слід розглядати у випадку, якщо зникає терапевтичний ефект або пацієнт погано переносить лікування препаратом.

Дорослі.

Рекомендована початкова доза становить 5 мг на добу, яка поступово збільшується протягом перших

4 тижнів лікування, досягаючи рекомендованої підтримуючої дози таким чином:

1-й тиждень (1-7-й день):

пацієнту необхідно приймати 5 мг на добу протягом тижня;

2-й тиждень (8-14-й день):

пацієнту необхідно приймати 10 мг на добу протягом тижня;

3-й тиждень (15-21-й день):

пацієнту необхідно приймати 15 мг на добу протягом тижня;

починаючи з 4-го тижня:

пацієнту необхідно приймати 20 мг на добу кожного дня.

Рекомендована підтримувальна доза становить 20 мг на добу.

Пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза для пацієнтів віком від 65 років становить 20 мг на добу , як зазначено вище.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну - 50-80 мл/хв) зниження дози препарату не потрібне. Пацієнтам із порушеннями 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 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 (Child-Pugh A, B) корекція дози не потрібна. Дані про застосування лікарського засобу пацієнтам з важкими порушеннями печінки відсутні. Застосування мемантину пацієнтам із важкими порушеннями функції печінки не рекомендується.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям у зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності його застосування.

Передозування.

Досвід обмежений.

Симптоми.

Відносно значні передозування (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів) супроводжувалися 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, наприклад сплутаність свідомості, сонливість, запаморочення, збудження, агресію, галюцинації, розлади ходи та/або шлунково-кишкові порушення (блювання та діарея).

Після прийому 2000 мг мемантину у пацієнта розвинулась кома (10 днів), латеральна диплопія та збудження. Після симптоматичного лікування та плазмаферезу пацієнт одужав без наслідків.

В іншому випадку після прийому 400 мг мемантину у пацієнта з'явилися симптоми порушення центральної нервової системи, такі як неспокій, психоз, зорові галюцинації, сповільненість рухів, сонливість, ступор та втрата свідомості.

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

Побічні реакції.

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 у таблиці побічні реакції, що спостерігалися, вказані відповідно до такої класифікації частоти їх виникнення: 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).

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції	Нечасто	Грибкові захворювання
З боку імунної системи	Часто	Гіперчутливість
З боку психіки	Часто	Сонливість
	Нечасто	Сплутаність свідомості
	Частота невідома	Галюцинації ¹
З боку нервової системи	Часто	Психотичні реакції ²
		Запаморочення
		Порушення рівноваги
	Нечасто	Порушення ходи
	Дуже рідко	Судомні напади
З боку серцево-судинної системи	Часто	Артеріальна гіпертензія
	Нечасто	Серцева недостатність
		Венозний тромбоз/тромбоемболізм
З боку дихальної системи	Часто	Задишка
З боку травної системи	Часто	Запор
	Нечасто	Блювання
	Частота невідома	Панкреатит ²
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто	Підвищення показників функції печінки
	Частота невідома	Гепатит
Загальні порушення	Часто	Головний біль
	Нечасто	Підвищена втомлюваність

¹ Галюцинації переважно спостерігали у пацієнтів із 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.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. Мемокс 10: по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній пачці.

Мемокс 20: по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт» (фасування та пакування з форми in bulk фірми Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.