

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

МЕМАТОН ІС

Склад:

діюча речовина: memantine;

1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору; на одній поверхні таблетки дозуванням 10 мг нанесена риска для поділу.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при деменції. Мемантин. Код АТХ N06D X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

У проявах симптомів і прогресуванні нейродегенеративної деменції важливу роль відіграє порушення глутаматергічної нейротрансмісії, особливо при участі N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторів.

Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин модулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, які можуть призвести до дисфункції нейронів.

Клінічна ефективність та безпека

За результатами дослідження у пацієнтів з хворобою Альцгеймера від середнього ступеня тяжкості до тяжких форм через 6 місяців монотерапії мемантином спостерігався позитивний ефект лікування порівняно з плацебо (за шкалами CIBIC-plus, ADCS-ADLsev, SIB).

У пацієнтів з хворобою Альцгеймера від легкого до середнього ступеня тяжкості на 24-ому тижні дослідження спостерігався статистично значущий позитивний ефект лікування мемантином порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (за шкалами ADAS-cog, CIBIC-plus). Однак повідомлялося про проспективне дослідження ефективності монотерапії мемантином з участю пацієнтів з хворобою Альцгеймера від легкого до середнього ступеня тяжкості, первинний аналіз даних якого не виявив досягнення статистичної значущості у первинній кінцевій точці на 24-ому тижні лікування.

Мета-аналіз плацебо-контрольованих досліджень з участю пацієнтів з хворобою Альцгеймера від середнього ступеня тяжкості до тяжких форм (включаючи дані досліджень із застосуванням монотерапії мемантином і досліджень з пацієнтами, яким застосовували підтримуючі дози інгібіторів ацетилхолінестерази) показав статистично значущий позитивний ефект лікування мемантином по відношенню до когнітивного, функціонального та загального доменів. Результати показали, що у пацієнтів з порушеннями одночасно у трьох доменах мемантин проявляв статистично значущий позитивний ефект щодо попередження погіршення стану; серед учасників дослідження, у яких спостерігалось погіршення стану, пацієнтів, які отримували плацебо, було вдвічі більше, ніж пацієнтів, яким застосовували мемантин (21 % проти 11 %).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Абсолютна біодоступність мемантину становить приблизно 100 %, час досягнення піку 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 співвідношення концентрації мемантину у цереброспінальній рідині до концентрації у сироватці крові в середньому становить 0,52. Об'єм розподілу становить близько 10 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв'язується з протеїнами плазми крові.

Метаболізм

В організмі людини близько 80 % мемантину циркулює у вигляді незміненої речовини. Основні метаболіти – N-3,5-диметилглудантан, ізомерна суміш 4- і 6-гідроксимемантину та 1-нітрозо-3,5-диметиладамантану – не мають NMDA-антагоністичних властивостей. Учасі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено.

Виведення

У дослідженні при пероральному введенні ^{14}C -мемантину в середньому 84 % дози було еліміновано протягом 20 днів, більше 99 % дози було виведено нирками.

Мемантин елімінується моноекспоненціально з періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить 170 мл/хв/1,73 м², частина загального ниркового кліренсу досягається за рахунок каналцевої секреції.

Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також каналцеву реабсорбцію, яка можливо опосередкована катіонною транспортною системою. Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у 7–9 разів (див. розділ «Особливості застосування»). Олужнення сечі може відбуватися у результаті значних змін у раціоні харчування, наприклад внаслідок заміни багатого м'ясними стравами раціону на вегетаріанський, або внаслідок інтенсивного прийому 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 застосуванні мемантину у дозі 20 мг на добу рівень вмісту мемантину у цереброспінальній рідині відповідає величині k_i (константа інгібування) мемантину, що становить 0,5 мкмоль у ділянці фронтальної кори головного мозку людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня тяжкості до тяжких форм.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до мемантину або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.

Період вагітності або годування груддю.

Дитячий вік (до 18 років).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Механізм дії передбачає можливе посилення ефектів леводопи, дофамінергічних 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 зумовити необхідність корекції доз.

Слід уникати одночасного застосування мемантину та амантадину через ризик фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно пов'язаними NMDA-антагоністами. Те ж саме може мати місце

для кетаміну і декстрометорфану (див. розділ «Особливості застосування»). Також повідомлялося про можливий ризик комбінованого застосування мемантину та фенітоїну.

Інші лікарські засоби, такі як циметидин, ранітидин, прокаїнамід, хінідин, хінін та нікотин, які транспортуються тією ж катіонною транспортною системою нирок, що й амантадин, можливо, також здатні взаємодіяти з мемантином, зумовлюючи потенційний ризик підвищення рівнів вмісту у плазмі крові.

При сумісному застосуванні мемантину з гідрохлоротіазидом або будь-якою комбінацією, яка містить гідрохлоротіазид, можливе зниження рівня гідрохлоротіазиду 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 серед 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.

Мемантин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з епілепсією, епізодами судом в анамнезі або з факторами ризику розвитку епілепсії.

Слід уникати одночасного застосування мемантину з такими NMDA-антагоністами як амантадин, кетамін або декстрометорфан. Ці сполуки впливають на одну й ту ж саму систему рецепторів, що й мемантин, тому побічні ефекти (переважно пов'язані з центральною нервовою системою) можуть бути більш частими або більш вираженими (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Деякі фактори, що спричиняють збільшення рН сечі (див. розділ «Фармакологічні властивості»), можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають значні зміни у раціоні харчування, наприклад заміну багатого м'ясними стравами раціону на вегетаріанський, або інтенсивний прийом антацидних шлункових засобів. Крім того, рН сечі може підвищуватися через стани ниркового тубулярного ацидозу (НТА) або тяжкі інфекції сечовивідних шляхів, спричинені *Proteus bacteria*.

У більшості клінічних досліджень пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III-IV ступеня згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) або неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виключалися з числа учасників. Внаслідок цього наявні лише обмежені відповідні дані, що зумовлює необхідність ретельного нагляду за пацієнтами з такими захворюваннями.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Дані щодо впливу мемантину при застосуванні його у період вагітності відсутні або обмежені. Експериментальні дослідження на тваринах вказують на можливість уповільнення внутрішньоутробного росту при впливі концентрацій мемантину, ідентичних або дещо більших від тих, що застосовуються людині. Потенційний ризик для людини невідомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли це явно необхідно.

Період годування груддю

Невідомо, чи відбувається екскреція мемантину у грудне молоко, але, беручи до уваги ліпофільність речовини, це, ймовірно, має місце. Препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження з репродуктивної токсичності не виявили впливу на фертильність тварин жіночої та чоловічої статі.

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

Хвороба Альцгеймера від середнього ступеня 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 можна розпочинати тільки за умови наявності опікуна, який буде регулярно контролювати прийом препарату пацієнтом.

Таблетки слід приймати внутрішньо 1 раз на добу в один і той самий час кожного дня. Таблетки можна приймати разом з їжею або незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

Титрування дози

Максимальна добова доза становить 20 мг. З метою зниження ризику появи негативних реакцій підтримуючу дозу слід досягати шляхом поступового збільшення дози на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів за такою схемою:

Тиждень 1 (доба 1–7):

приймати по 5 мг (½ таблетки дозуванням 10 мг) 1 раз на добу протягом 7 днів;

Тиждень 2 (доба 8–14):

приймати по 10 мг (1 таблетка дозуванням 10 мг) 1 раз на добу протягом 7 днів;

Тиждень 3 (доба 15–21):

приймати по 15 мг (1½ таблетки дозуванням 10 мг) 1 раз на добу протягом 7 днів;

починаючи з Тижня 4:

приймати по 20 мг (2 таблетки дозуванням 10 мг або 1 таблетка дозуванням 20 мг) 1 раз на добу.

Підтримуюча доза

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 дози мемантину, які застосовуються, найкраще протягом 3-х місяців після 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 дозуванням 10 мг або 1 таблетка дозуванням 20 мг 1 раз на добу), як зазначено вище.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Для пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) добова доза препарату повинна становити 10 мг. Дозу препарату можна збільшити до 20 мг на добу за стандартною схемою титрування, якщо у пацієнта добра переносимість препарату протягом 7 днів лікування. Для пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 5–29 мл/хв) добова доза препарату повинна становити 10 мг.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (класу А та В за шкалою Чайлда–П'ю) корекція дози препарату не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам

з тяжким порушенням функції печінки не рекомендується через відсутність даних щодо застосування мемантину у цій групі пацієнтів.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям (віком до 18 років) через недостатність даних щодо безпеки та ефективності застосування мемантину у цій групі пацієнтів.

Передозування.

Дані щодо передозування мемантином обмежені результатами клінічних досліджень і постмаркетингового досвіду.

Симптоми

Відносно значні передозування (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів відповідно) були пов'язані з симптомами підвищеної втомлюваності, слабкості та/або діареєю або мали безсимптомний перебіг. У випадку передозувань, які були спричинені прийомом дози нижче 140 мг або невстановленої дози, у пацієнтів спостерігалися порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, в'ялість, сонливість, запаморочення, ажитація, агресія, галюцинації, розлади ходи) та/або порушення з боку шлунково-кишкового тракту (блювання та діарея).

Повідомлялося, що після прийому 2000 мг мемантину внутрішньо у пацієнта розвинулася кома впродовж 10 днів, пізніше – диплопія та ажитація. Після симптоматичного лікування та плазмаферезу пацієнт одужав без перманентних ускладнень. В іншому випадку передозування внаслідок перорального прийому 400 мг мемантину у пацієнта спостерігалися порушення з боку центральної нервової системи, такі як неспокій, психоз, зорові галюцинації, підвищена судомна готовність, сонливість, ступор і втрата свідомості. Після лікування пацієнт також одужав.

Лікування

Лікування симптоматичне, специфічного антидоту не існує. Слід застосувати стандартні клінічні процедури для виведення діючої речовини з організму, наприклад промивання шлунка, прийом активованого вугілля (переривання потенційної кишково-печінкової рециркуляції), методи підкислення сечі, форсований діурез.

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

Побічні реакції.

Під час клінічних плацебо-контрольованих досліджень мемантину з участю пацієнтів з деменцією від легкого до середнього ступеня тяжкості загальна частота випадків побічних реакцій у пацієнтів, яким застосовували мемантин, не відрізнялася від такої у пацієнтів, які отримували плацебо; побічні реакції мали ступінь тяжкості від легкого до середнього.

Наведені нижче побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді, за частотою розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

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

Психічні розлади: часто – сонливість, нечасто – сплутаність свідомості, галюцинації*, частота невідома – психотичні реакції**.

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

З боку дихальної системи: часто – задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – запор, нечасто – блювання, частота невідома – панкреатит**.

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення показників функції печінки, частота невідома – гепатит.

З боку імунної системи: часто – реакції гіперчутливості.

Інфекції та інвазії: нечасто – грибкові захворювання.

Загальні розлади: часто – головний біль, нечасто – підвищена втомлюваність.

* Галюцинації переважно спостерігали у пацієнтів з тяжкою формою хвороби Альцгеймера.

** Окремі повідомлення у постмаркетинговому періоді.

Хвороба Альцгеймера пов'язана з депресією, суїцидальними думками та самогубством. Такі випадки були зареєстровані у постмаркетинговому періоді у пацієнтів, які отримували мемантин.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

Дата останнього перегляду.

11.01.19 р. (затверджено Наказом МОЗ України від 11.01.19 р. № 81).