

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДЕНІГМА®
(DENIGMA®)

Склад:

діюча речовина: memantine

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг мемантину гідрохлориду;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry Pink 03F84827 (тальк, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, оксид заліза червоний (Е 172), поліетиленгліколь

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при деменції. Код АТС N06D X01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня тяжкості до тяжких форм.

Протипоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря. Терапію слід розпочинати тільки за умови наявності опікуна, який буде 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 чи 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 за тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином:

1-й тиждень (1-7 день): приймати 5 мг на добу протягом тижня;

2-й тиждень (8-14 день): приймати 10 мг на добу протягом тижня;

3-й тиждень (15-21 день): приймати 15 мг на добу протягом тижня;

розпочинаючи з 4-го тижня: приймати 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.

Пацієнти літнього віку.

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 (Child Pugh A, B) корекція дози не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки не рекомендується.

Побічні реакції.

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 часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), невизначені (не можна встановити за наявними даними).

| | | |
|-----------------------------|--|---|
| Інфекції | Нечасті | Грибкові захворювання |
| Порушення імунної системи | Часті | Гіперчутливість |
| Психічні порушення | Часті Нечасті Нечасті Невизначені | Сонливість Сплутаність свідомості Галюцинації ¹ Психотичні реакції ² |
| Порушення нервової системи | Часті Нечасті Дуже рідкісні | Запаморочення Порушення ходи Судомні напади |
| Серцеві порушення | Нечасті | Серцева недостатність |
| Судинні порушення | Часті Нечасті | Артеріальна гіпертензія Венозний тромбоз /тромбоемболізм |
| Порушення дихальної системи | Часті | Задишка |
| Шлунково-кишкові порушення | Часті Нечасті Невизначені | Запор Блювання Панкреатит ² |
| Загальні порушення | Часті Нечасті | Головний біль Підвищена втомлюваність |

¹Галюцинації переважно спостерігали у пацієнтів з 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.

Передозування.

Досвід обмежений.

Симптоми

Відносно значні передозування (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів відповідно) були або пов'язані з симптомами стомлення, 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, агресія, галюцинації, розлади ходи та/або шлунково-кишкові порушення (блювання та діарея).

Після прийому 2000 мг мемантину у пацієнта розвинулася кома (10 днів), латеральна 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, методи підкислення реакції сечі, форсований діурез.

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

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 чи дещо більших від тих, що застосовуються людині. Потенційний ризик для людини не відомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, обумовлених чіткою та 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.

Діти.

Препарат не застосовують дітям у зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності.

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.

Деякі фактори, що спричиняють збільшення рН сечі, можуть обумовити необхідність ретельного спостереження 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) чи тяжкі інфекції сечового тракту, спричинені *Proteus bacteria*.

Під час більшості клінічних досліджень пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, та пацієнти з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III-IV ступеня згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виключалися з числа учасників. Тому є лише обмежені відповідні дані, а за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний пильний нагляд.

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

Хвороба Альцгеймера від середньої тяжкості до тяжких форм зазвичай обумовлює 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного застосування N-метил-D-аспартат(NMDA)-антагоністів (амантадин, кетамін чи декстрометорфан). Вказані 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 чи вираженішими. 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. Можливим є послаблення ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Сумісне призначення мемантину та спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену може модифікувати їх ефекти і 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 у плазмі крові.

При сумісному призначенні мемантину з гідрохлортіазидом чи будь-яким комбінованим препаратом, який містить гідрохлортіазид, 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 встановлено, необхідний ретельний моніторинг протромбінового часу або МНС у пацієнтів, які одночасно приймають пероральні антикоагулянти.

У ході фармакокінетичних досліджень серед здорових пацієнтів 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 сульфатіону.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

У проявах симптомів і прогресуванні нейродегенеративної деменції важливу роль відіграє порушення глутаматергічної нейротрансмісії, особливо за участі NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторів. 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 піка концентрації у плазмі крові (t_{max}) – від 3 до 8 годин. Ознак впливу прийому їжі на всмоктування немає.

Розподіл

Добова доза 20 мг обумовлює 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 за кривою моноекспоненціальної залежності з проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (C_{lt}) 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 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 (константа гальмування) мемантину, що становить 0,5 мкмоль у ділянці фронтальної кори головного мозку людини.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні рожеві таблетки, вкриті оболонкою, гладенькі з обох боків.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці № 14 або 10 картонних упаковок у картонній коробці № 140 (14x10).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД
KUSUM HEALTHCAREPVT LTD

Місцезнаходження.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст.Алвар (Раджастан), Індія.
SP-289 (A), RIICO Industrialarea, Chopanki, BhiwadiDist.Alwar(Rajasthan), India.