

ЗАТВЕРДЖЕНО

**Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.08.2013 № 752**

**Реєстраційне посвідчення
№ UA/13188/01/01
№ UA/13188/01/02**

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
**Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
02.03.2017 № 203**

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МЕМОКС 10
(МЕМОХ 10)**

**МЕМОКС 20
(МЕМОХ 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 (E 171), поліетиленгліколь 4000 (макрогол), для таблеток 20 мг: заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 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 за 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 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 вихідної речовини, основні метаболіти не мають NMDA-антагоністичних властивостей. Учасі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено.

Елімінація.

Мемантин елінується за кривою моноекспоненціальної залежності з проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У людей з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) дорівнює 170 мл/хв/1,73 м². 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 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_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.

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

Суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/метформіном, донепезилом або галантаміном не виявлено.

Мемантин *in vitro* не є інгібітором CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавінвмісної монооксигенази, епоксид гідролази або сульфатіону.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності, призначаючи препарат 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 чи 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 (ТНА) чи внаслідок тяжких інфекцій сечового тракту, спричинених *Proteus bacteria*.

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

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

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 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.

Невідомо, чи відбувається екскреція мемантину у грудне молоко, що, однак, можливе 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 середнього ступеня 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.

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 прийому їжі.

Дорослі.

Максимальна добова доза становить 20 мг. Для зниження ризику появи негативних реакцій підтримувальну дозу визначають шляхом поступового збільшення дози на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином:

1-й тиждень (1-7-й день):

приймати 1/2 таблетки препарату Мемокс 10 (5 мг на добу) протягом тижня;

2-й тиждень (8-14-й день):

приймати 10 мг на добу протягом тижня;

3-й тиждень (15-21-й 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. Слід регулярно оцінювати переносимість та дозування мемантину, найкраще – протягом трьох місяців від початку лікування.

В подальшому клінічний ефект мемантину і реакцію пацієнта на лікування слід оцінювати регулярно відповідно до діючих клінічних рекомендацій. Підтримуюче лікування можна продовжувати доти, доки 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.

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.

Порушення 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.

Порушення 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 застосовують 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) 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, агресія, 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.

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.

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, за частотою визначаються як: дуже часті (> 1/10), часті (> 1/100 до < 1/10), нечасті (> 1/1000 до < 1/100), рідкісні (> 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не можна встановити за наявними даними).

Інфекції	Нечасті	Грибкові захворювання
З боку імунної системи	Часті	Гіперчутливість

З боку психіки	Часті Нечасті Частота невідома	Сонливість Сплутаність свідомості Галюцинації ¹ Психотичні реакції ²
З боку нервової системи	Часті Нечасті Дуже рідкісні	Запаморочення Порушення рівноваги Порушення ходи Судомні напади
З боку серцево-судинної системи	Часті Нечасті	Артеріальна гіпертензія Серцева недостатність Венозний тромбоз/тромбоемболізм
З боку дихальної системи	Часті	Задишка
З боку травної системи	Часті Нечасті Частота невідома	Запор Блювання Панкреатит ²
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часті Невизначені	Підвищення показників функції печінки Гепатит
Загальні порушення	Часті Нечасті	Головний біль Підвищена втомлюваність

¹ Галюцинації 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.

Термін придатності. 2 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 пацці;

Мемокс 20: по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній пацці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт»;

Сінтон Хіспанія, С.Л./Synthon Hispania, S.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8;

Полігоно Індастріал Лес Салінес, Каррер Кастелло, 1, 08830 Сант Бої де Ллобрегат (Барселона), Іспанія/Poligono Industrial Les Salines, Carrer Castelló, 1, 08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona), Spain.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.

Дата останнього перегляду. 02.03.2017