

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕНІГМА®
(DENIGMA®)

Склад:

діюча речовина: мемантину гідрохлорид;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry Pink 03F84827 (талък, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, оксид заліза червоний (Е 172), поліетиленгліколь).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі таблетки рожевого кольору, вкриті плівковою оболонкою, гладкі з обох боків.

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 (N-метил-D-аспаратат)-рецепторів.

Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин модулює 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 вживання 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 відношення вмісту діючої речовини у цереброспінальній рідині та сироватці крові становить 0,52. Об'єм розподілу – близько 10 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв'язується з протеїнами плазми крові.

Біотрансформація.

В організмі людини близько 80 % мемантину циркулює у вигляді початкової речовини. Основними метаболітами у людини є N-3,5-диметил-глюдантан, ізомерна суміш 4- та 6-гідрокси-мемантину та 1-нітроз-3,5-диметил-адамантану. Жоден із цих метаболітів не має NMDA-антагоністичних властивостей. Учасі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено.

У процесі дослідження із застосуванням ^{14}C -мемантину перорально в середньому 84 % дози виводилося протягом 20 діб, при цьому більше 99 % виводилося нирками.

Елімінація.

Мемантин елімінується моноекспоненціальним чином з проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців із нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) дорівнює 170 мл/хв/1,73 м², частина якого зумовлена канальцевою секрецією. Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також канальцеву реабсорбцію, опосередковану, можливо, катіонними транспортними білками.

Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у 7–9 разів. Підлужування сечі може відбуватися внаслідок радикальної зміни раціону, наприклад при переході з м'ясної їжі на вегетаріанську, або через надмірний прийом антацидних шлункових засобів.

Лінійність.

Дослідження з участю добровольців показали наявність лінійної фармакокінетики для діапазону доз від 10 до 40 мг.

Фармакодинамічний/фармакокінетичний зв'язок.

При застосуванні мемантину в дозі 20 мг на добу рівень вмісту діючої речовини в цереброспінальній рідині відповідає величині k_i (константа інгібування) для мемантину, що становить 0,5 мкмоль у лобній долі 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.

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 та 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 їхні ефекти, що може зумовити 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, зумовлюючи потенційний ризик підвищення його вмісту у плазмі крові. При сумісному призначенні мемантину з гідрохлоротіазидом (ГХТ) або будь-якою комбінацією з ГХТ можливе зниження рівня ГХТ 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 процесі фармакокінетичних досліджень у здорових добровольців 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, епоксидгідролази або сульфатіону.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності при призначенні лікарського засобу хворим на епілепсію, пацієнтам з епізодами судом в анамнезі, а також пацієнтам із факторами ризику розвитку епілепсії.

Слід уникати одночасного застосування з такими N-метил-D-аспартат(NMDA)-антагоністами як амантадин, кетамін або 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 або більш вираженими (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Деякі фактори, що спричиняють підвищення рівня рН сечі, можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за станом пацієнта. До таких факторів належать радикальна зміна раціону, наприклад перехід із м'ясної їжі на вегетаріанську, або ж надмірний прийом антацидних шлункових засобів. Крім того, рівень рН сечі також може підвищуватися при таких захворюваннях, як нирковий тубулярний ацидоз (НТА), або при серйозних інфекціях сечовивідних шляхів, спричинених збудниками роду *Proteus*.

Наявні лише обмежені дані щодо застосування мемантину у пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, пацієнтів із декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (НУНА III-IV), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, тому за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Даних щодо застосування мемантину 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 крайньої необхідності.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає мемантин у грудне молоко, що, однак, можливо, враховуючи ліпофільність субстанції. Жінкам, які застосовують мемантин, слід утриматися від годування груддю.

Фертильність.

Не спостерігалось негативного впливу мемантину на фертильність чоловіків та жінок.

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

Хвороба Альцгеймера від середньої тяжкості до тяжких форм зазвичай зумовлює погіршення здатності керувати автотранспортними засобами та управляти іншими механізмами. При цьому мемантин проявляє незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та управляти іншими механізмами, тому амбулаторні пацієнти повинні дотримуватись особливої обережності при здійсненні вищезазначених операцій.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря. Терапію слід розпочинати тільки за умови наявності опікуна, який буде контролювати прийом лікарського засобу пацієнтом.

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

Дорослі.

Максимальна добова доза становить 20 мг. З метою зниження ризику появи негативних реакцій підтримуючу дозу визначати шляхом поступового збільшення дозування на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином:

1-й тиждень (1–7-й день):

приймати 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;

починаючи з 4-го тижня:

приймати 20 мг на добу протягом тижня.

*У разі призначення разової дози <20 мг — застосовувати у відповідному дозуванні.

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 дозування мемантину, найкраще протягом трьох місяців від 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.

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 тяжкості (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) зниження дози препарату не потрібне. Пацієнтам із 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 важкого ступеня (кліренс креатиніну 5–29 мл/хв) добову дозу слід зменшити до 10 мг*.

*У разі призначення разової дози <20 мг — застосовувати у відповідному дозуванні.

Порушення функції печінки.

Для пацієнтів із порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (*Child Pugh A, B*) корекція дози не потрібна. Немає даних щодо застосування мемантину пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки. Призначення мемантину пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки не рекомендується.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям віком до 18 років через недостатність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Дані щодо передозування обмежені.

Симптоми.

Застосування відносно високих доз (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів відповідно) супроводжувалося такими симптомами, як відчуття стомленості, слабкість та/або діарея, або повною відсутністю будь-яких симптомів. У випадках передозування дозою, нижчою за 140 мг, або у випадках, коли доза була невідома, у пацієнтів спостерігалися симптоми, пов'язані з порушеннями з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, в'ялість, сонливість, запаморочення, збудження, агресія, галюцинації та порушення ходи) та/або з боку шлунково-кишкового тракту (блювання та діарея).

У найтяжчому відомому випадку передозування мемантину (2000 мг) у пацієнта спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи (пацієнт перебував у комі протягом 10 днів, а пізніше спостерігалися диплопія та збудженість). Після симптоматичного лікування та плазмаферезу пацієнт одужав без наслідків.

В іншому випадку передозування високою дозою мемантину (400 мг) спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи, такі як занепокоєння, психоз, зорові галюцинації, схильність до судом, сонливість, ступор і втрата свідомості. Пацієнт одужав.

Лікування.

Лікування симптоматичне, специфічного антидоту немає. Слід застосувати стандартні клінічні процедури для видалення діючої речовини з організму: промивання шлунка, прийом активованого вугілля (для запобігання можливій кишково-печінковій рециркуляції мемантину), підкислення сечі та форсований діурез.

У випадку клінічних ознак або симптомів, що свідчать про надмірну загальну стимуляцію центральної нервової системи, слід з обережністю застосовувати симптоматичні лікувальні заходи.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції за частотою визначаються як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), невизначені (не можна встановити за наявними даними).

Інфекції та інвазії.

Нечасто: грибкові інфекції.

З боку імунної системи.

Часто: реакції підвищеної чутливості.

З боку психіки.

Часто: сонливість.

Нечасто: сплутаність свідомості, галюцинації¹.

Невідомо: психотичні реакції².

З боку нервової системи.

Часто: запаморочення, порушення рівноваги.

Нечасто: порушення ходи.

Дуже рідко: судомні напади.

З боку серця.

Нечасто: серцева недостатність.

З боку судин.

Часто: артеріальна гіпертензія.

Нечасто: венозний тромбоз/тромбоемболія.

З боку дихальної системи

Часто: диспное (задишка).

З боку травного тракту.

Часто: запор.

Нечасто: блювання.

Невідомо: панкреатит².

З боку гепатобіліарної системи.

Часто: підвищення показників функціональних проб печінки.

Невідомо: гепатит.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Часто: головний біль.

Нечасто: підвищена втомлюваність.

¹Галюцинації переважно спостерігались у пацієнтів із хворобою Альцгеймера тяжкого ступеня.

²Окремі повідомлення у післяреєстраційному періоді.

Хвороба Альцгеймера асоціюється з депресією, думками суїцидального характеру та спробами самогубства. Про такі випадки також повідомляли при застосуванні мемантину.

Повідомлення про побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про всі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

По 14 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці; по 10 картонних упаковок у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата останнього перегляду.