

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АБІКСА

(ABIXA)

Склад:

діюча речовина: memantine;

1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від блідо-жовтого до жовтого кольору, овальної форми, з лінією для розлому та маркуванням відносно її: «М» ліворуч і праворуч з одного боку, і «1» ліворуч і «0» праворуч – з іншого.

Таблетка може бути розділена на дві половини.

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-аспартат)-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 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 відношення вмісту препарату у цереброспінальній рідині та сироватці крові становить 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 моноекспоненціальним чином з проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить 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. Олуження сечі може відбуватися у результаті глибоких змін дієти, наприклад зміни 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_1 (константа гальмування) 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.

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 про також 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 їх 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 рівнів 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 ході фармакокінетичних досліджень серед здорових пацієнтів 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, епоксид гідролази або сульфатіону.

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.

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 збільшення рН сечі, можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають глибокі зміни дієти, 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) або 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 на неконтрольовану артеріальну гіпертензію, виключалися з числа учасників.

Внаслідок цього наявні лише обмежені відповідні дані, а за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

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, зумовлених 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.

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

Хвороба Альцгеймера від середньої тяжкості до тяжких форм зазвичай зумовлює погіршення можливості керувати автомобілем та порушення здатності 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 одній 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 підтримуючу дозу визначати шляхом поступового збільшення дозування на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином:

1-й тиждень (1-7 день):

приймати ½таблетки (5 мг на добу) протягом тижня;

2-й тиждень (8-14 день):

приймати 1 таблетку (10 мг на добу) протягом тижня;

3-й тиждень (15-21 день):

приймати 1½таблетки (15 мг на добу) протягом тижня;

починаючи з 4-го тижня:

приймати 2 таблетки (20 мг на добу) кожного дня.

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.

На основі результатів клінічних досліджень 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 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 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 тяжкості (Child Pugh A, B) корекція дози не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки не рекомендується.

Діти.

Препарат не застосовувати 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 відповідно) були або пов'язані з 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 (сплутаність, в'ялість, сонливість, запаморочення, збудження, агресія, галюцинації, розлади ходи) та /або шлунково-кишкові порушення (блювання та діарея).

Після прийому 2000 мг мемантину у пацієнта розвинулася кома впродовж 10 днів, пізніше – 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.

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 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).

Система, орган, клас	Частота	Побічні реакції
Інфекції	Нечасто	Грибкові захворювання

Порушення імунної системи	Часто	Гіперчутливість
Психічні порушення	Часто Нечасто Нечасто Невизначені	Сонливість Сплутаність свідомості Галюцинації ¹ Психотичні реакції ²
Порушення нервової системи	Часто Часто Нечасто Дуже рідкісні	Запаморочення Порушення рівноваги Порушення ходи Судомні напади
Серцеві порушення	Нечасто	Серцева недостатність
Судинні порушення	Часто Нечасто	Артеріальна гіпертензія Венозний тромбоз/тромбоемболізм
Порушення дихальної системи	Часто	Задишка
Шлунково-кишкові порушення	Часто Нечасто Невизначені	Запор Блювання Панкреатит ²
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто Невизначені	Підвищення показників функції печінки Гепатит
Загальні порушення	Часто	Головний біль
	Нечасто	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. 4 роки.

Умови зберігання.

Спеціальних умов зберігання немає. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістерах, по 2 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Х. Лундбек А/С / Н. Lundbeck А/С.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оттілавеї 9, 2500 Валбі, Данія / Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark