
 SAI PACKAGING CO <small>(a division of Sai Security Printers Pvt. Ltd.)</small>		Date : 08May, 2023/01
Customer : KUSUM HEALTH CARE		Met-Pet : NA
Job Name : DENIGMA 10 MG TAB_UA_INSERT		Texture : NA
Item Code : 30058784000802A		UV / Varnish : NA
Size : 140 X 350 MM		Embossing : NA
Board : 48 GSM_BIBLE PAPER		Foiling : NA
Colour : 1+1	 BLACK	REF. : NA
		Designer : Subhash Sharma

30058784000802A

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ДЕНИГМА® (DENIGMA®)

Склад:

діюча речовина: memantine;
1 таблетка містить 10 мг мемантину гідрохлориду;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry Pink 03F84827 (тальк, титану діоксид (E 171), гіпромелоза, оксид заліза червоний (E 172), поліетиленгліколь).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі таблетки рожевого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку та гладенькі з іншого боку.

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 участі 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 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 препарату 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-нітрозо-3,5-диметил-адамтану. Жоден із даних метаболітів не має NMDA-антагоністичних властивостей. Учасі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено.

У процесі дослідження із застосуванням ¹⁴C-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_{cr}) дорівнює 170 мл/хв/1,73м², частина якого обумовлена 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. Підлучування 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 за 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 препарату в цереброспінальній рідині відповідає величині k_1 (константа інгібування) для мемантину, що становить 0,5 мкмоль у лобній долі головного мозку людини.

Клінічні характеристики.

Показання.
Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня тяжкості до тяжких форм.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
07.09.2018 № 1635
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13254/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
11.04.2023 № 683

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

З огляду на фармакологічний ефект та механізм дії мемантину можливі нижчезазначені взаємодії. Механізм дії передбачає можливе погіршення ефектів L-допи, допамінергічних агоністів та антихолінергічних засобів при одночасному застосуванні таких NMDA-антагоністів, як мемантин. Можливим є послаблення ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Сумісне застосування мемантину та спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену може модифікувати їх ефекти та обумовити необхідність корекції доз.

Слід уникати одночасного застосування мемантину та амантадину через ризик розвитку фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно пов'язаними NMDA-антагоністами. Те ж саме може стосуватися і кетаміну та декстрометорфану (див. розділ «Особливості застосування»). Існують дані щодо ризику виникнення психозу при сумісному застосуванні мемантину й фенітоїну.

Інші речовини, 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 його концентрації у плазмі крові.

При сумісному застосуванні мемантину з гідрохлоридом (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 пацієнтами, які приймають варфарин. Хоча причинний зв'язок не встановлений, необхідний ретельний моніторинг протромбінного часу або МНС у пацієнтів, які одночасно приймають пероральні антикоагулянти та мемантин.

Немає свідчень щодо суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/ метформіном або донепезилом. Не виявлено впливу мемантину на фармакокінетику галантаміну.

Мемантин не пригнічує ізоферменти CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавінвісну монооксигеназу, епоксид гідралазу або сульфатон *in vitro*.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності при призначенні препарату 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 чи вираженішими (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 з 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 декомпенованою застійною серцевою недостатністю (NYHA III-IV), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, тому за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

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 не відомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків крайньої необхідності.

Період годування груддю

Невідомо, чи виділяється 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 виявляє незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та управляти іншими механізмами, тому амбулаторні пацієнти повинні дотримуватися особливої обережності при здійсненні вищезазначених операцій.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та терапії деменції при хворобі Альцгеймера. Терапію слід розпочинати тільки за умов наявності опікуна, який буде контролювати прийом препарату пацієнтом. Постановка діагнозу здійснюється відповідно до діючих рекомендацій. Переносимість та дозування мемантину необхідно регулярно оцінювати, бажано протягом 3 місяців після початку терапії. Після цього на регулярній основі проводиться повторна оцінка клінічної користі застосування мемантину та переносимості лікування пацієнтом відповідно до діючих клінічних рекомендацій. Підтримує лікування можна продовжувати до тих пір, поки терапевтичний ефект залишається сприятливим, а переносимість мемантину пацієнтом – доброю.

Рішення про припинення лікування мемантином розглядають у разі відсутності терапевтичного ефекту або якщо пацієнт не переносить терапію препаратом. Таблетки слід приймати 1 раз на добу кожного дня в один і той самий час незалежно від вживання їжі.

Дорослі.

Титування дози

Рекомендована початкова доза становить 5 мг на добу, яку слід поступово збільшувати протягом перших 4 тижнів лікування до досягнення рекомендованих підтримуючих доз таким чином:

1-й тиждень (1-7 день): приймати 5 мг (½ таблетки) на добу протягом тижня;
2-й тиждень (8-14 день): приймати 10 мг (1 таблетка) на добу протягом тижня;
3-й тиждень (15-21 день): приймати 15 мг (1½ таблетки) на добу протягом тижня;
4-й тиждень (22-28 день): приймати 20 мг (2 таблетки) на добу протягом тижня.

Максимальна добова доза становить 20 мг (2 таблетки).

Підтримуюча доза

Рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг (2 таблетки) на добу.

Пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза для пацієнтів віком від 65 років становить 20 мг на добу (2 таблетки), як зазначено вище.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) коригування дози препарату не потрібне. Пацієнтам із порушеннями функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) слід застосовувати добову дозу 10 мг (1 таблетка). Якщо ця доза добре переноситься пацієнтом впродовж принаймні 7 днів лікування, вона може бути збільшена до 20 мг (2 таблетки) на добу згідно зі стандартною схемою підбору доз. Пацієнтам із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 5-29 мл/хв) призначати добову дозу 10 мг (1 таблетка).

Порушення функції печінки.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (класи А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) корекція дози не потрібна. Дані про застосування мемантину пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки відсутні, тому не рекомендується призначати мемантин пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям віком до 18 років у зв'язку з недостатністю 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 невідомою, у пацієнтів спостерігалися симптоми, пов'язані з порушеннями з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, в'язість, 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 знаходився 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 попередження можливої кишково-печінкової рециркуляції мемантину), підкислення сечі та форсований діурез.

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

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: грибкові інфекції.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості.
З боку психіки: сонливість, сплутаність свідомості, галюцинації¹, психотичні реакції².

З боку нервової системи: запаморочення, порушення рівноваги, порушення ходи, судомні напади.
З боку серця: серцева недостатність.
З боку судин: артеріальна гіпертензія, венозний тромбоз/тромбоемболія.

З боку дихальної системи: диспное (задишка).
З боку травного тракту: запор, блювання, панкреатит³.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення показників функціональних проб печінки, гепатит.
Загальні порушення: головний біль, підвищена втомлюваність.

¹Галюцинації в основному спостерігались у пацієнтів із хворобою Альцгеймера тяжкого ступеня.
²Окремі повідомлення про медичному застосуванні.
³Хвороба Альцгеймера асоціюється з депресією, думками суїцидального характеру та спробами самогубства. Про такі випадки також повідомлялося при застосуванні мемантину.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. 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 ПВТ 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 (А), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата останнього перегляду.

11.04.2023.