

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ТИНГРЕКС®

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: мемантин (*Memantine*)

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, продолговатые, с закругленными концами, суженные посередине, с риской с каждой стороны (для деления на 2 равные части/дозы).

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Одна таблетка содержит:

активное вещество – 10,00 мг мемантина гидрохлорида;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, кремния диоксид коллоидный, безводный, магния стеарат;

оболочка: 33G28707 Опадрай II белый (гипромеллоза (E 464), лактозы моногидрат, макрогол 3000, титана диоксид (E 171), триацетин), воск карнаубский.

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

5. КОД КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Прочие препараты для лечения деменции. Код АТХ: N06DX01

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Имеются доказательства значения нарушений глутаматергической передачи импульсов (особенно при нарушениях нейротрансмиссии NMDA-рецепторов) для симптоматики и прогрессирования нейродегенеративной деменции.

Мемантин - потенциалзависимый, средней афинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, подавляющий эффекты патологически повышенных уровней глутамата, которые могут привести к развитию нейрональной дисфункции.

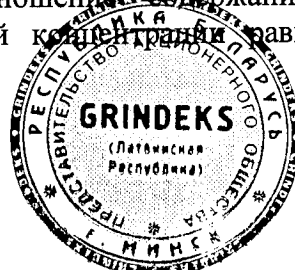
Фармакокинетика

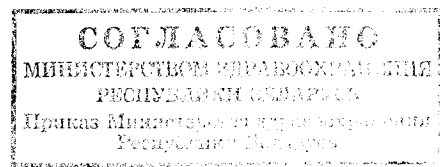
Всасывание

Абсолютная биодоступность мемантина составляет около 100%, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) - 3-8 часов. Влияния пищи на всасывание мемантина не выявлено.

Распределение

При приеме суточной дозы 20 мг достигается плато концентрации 70-150 нг/мл (0,5-1 мкмоль), со значительными межиндивидуальными колебаниями. При приеме препарата в суточных дозах 5-30 мг отношения содержания препарата в цереброспинальной жидкости к сывороточной концентрации равно 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг.





Мемантин связывается с белками плазмы крови примерно на 45%.

Метаболизм

В организме человека около 80% циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде исходного соединения. Основные метаболиты у человека – N-3,5-диметил-глюдантан (смесь изомеров 4- и 6-гидрокси-мемантина) и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан – не обладают антагонистической активностью в отношении NMDA-рецепторов. В условиях *in vitro* участия цитохрома P450 в метаболизме препарата не выявлено. В условиях исследования с пероральным введением мемантина, меченого изотопом ^{14}C , в среднем, 84% исходной дозы выводилось через 20 дней, причем - 99% почками.

Выведение

Элиминация мемантина описывается моноэкспоненциальной зависимостью: конечный период полувыведения составляет от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий почечный клиренс ($\text{Cl}_{\text{общ}}$) равен $170 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, при этом часть препарата подвергается канальцевой секреции.

При прохождении через почки препарат также подвергается реабсорбции в канальцах, вероятно, при участии катионных транспортных белков. При ощелачивании мочи до pH 7-9 (например, при радикальных изменениях рациона, в частности, переходе на вегетарианскую диету, или во время интенсивного приема щелочных желудочных буферов) скорость выведения мемантина почками может снижаться (также см. раздел «Меры предосторожности»).

Линейность

По данным исследований у добровольцев фармакокинетика мемантина носит линейный характер в диапазоне доз 10-40 мг.

Фармакокинетические/фармакодинамические параметры

При приеме 20 мг мемантина в сутки уровень его содержания в цереброспинальной жидкости соответствует величине k_i (константа ингибирования), что составляет $0,5 \text{ мкмоль}$ в области фронтальной коры головного мозга человека.

7. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

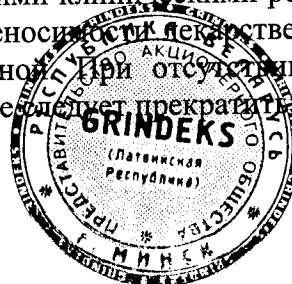
Лечение пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера.

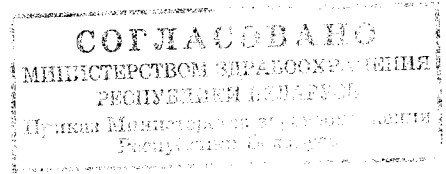
8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Лечение должно проводиться под наблюдением врача. Терапия может быть начата только при условии, что лицо, осуществляющее уход за пациентом, будет регулярно контролировать прием лекарственного средства.

Диагноз устанавливается в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Во время лечения регулярно контролируют эффективность подобранной дозы и переносимость лекарственного средства, особенно в течение 3 месяцев от начала приема мемантина. В дальнейшем частота проведения оценки эффективности и переносимости лечения определяется действующими клиническими рекомендациями. При достаточной эффективности и хорошей переносимости лекарственного средства поддерживающая терапия может быть длительной. При отсутствии эффекта или непереносимости лекарственного средства лечение следует прекратить.





Мемантин следует принимать внутрь один раз в сутки каждый день в одно и то же время.

Таблетки можно принимать вместе с пищей или независимо от приема пищи.

Взрослые

Максимальная суточная доза составляет 20 мг. С целью снижения риска нежелательных эффектов, поддерживающая дозировка достигается путем постепенного повышения дозы на 5 мг в неделю в течение первых 3-х недель как указано ниже:

Неделя 1 (дни 1-7):

Половина таблетки 10 мг, покрытой пленочной оболочкой, т.е. 5 мг в сутки в течение 7 дней.

Неделя 2 (дни 8-14):

Одна таблетка 10 мг, покрытая пленочной оболочкой, в сутки в течение 7 дней.

Неделя 3 (дни 15-21):

Одна с половиной таблетки 10 мг, покрытой пленочной оболочкой, т.е. 15 мг в сутки в течение 7 дней.

Начиная с недели 4:

Две таблетки 10 мг, покрытых пленочной оболочкой, т.е. 20 мг в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста

На основании клинических исследований рекомендованная доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки, как указано выше.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. При хорошей переносимости в течение как минимум 7 дней лечения доза может быть повышена до 20 мг/сутки согласно указанной схеме. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) доза составляет 10 мг в сутки.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (Чайлд-Пью А, Чайлд-Пью В) коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени применение мемантина не рекомендуется.

Дети

Данные о применении у детей до 18 лет отсутствуют.

Если Вы пропустили очередной прием препарата, примите его незамедлительно. Не применяйте двойную дозу для замены пропущенной. Продолжайте прием согласно рекомендациям врача.

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, которые наблюдались во время клинических исследований и пострегистрационного применения мемантина, по частоте определяются как: очень



часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ - $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ - $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$, очень редкие $< 1/10000$, частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных). Наиболее распространенными побочными реакциями, которые встречались в группе пациентов, получавших мемантин, чаще, чем в группе плацебо, были головокружение (6,3% по сравнению с 5,6% соответственно), головная боль (5,2% по сравнению с 3,9%), запор (4,6% по сравнению с 2,6%), сонливость (3,4% по сравнению с 2,2%) и артериальная гипертензия (4,1% по сравнению с 2,8%).

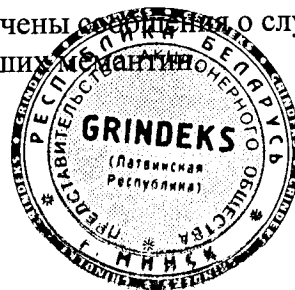
Системы и органы	Частота	Побочные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Грибковые инфекции
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны психики	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания Галлюцинации ¹
	Частота неизвестна	Психотические реакции ²
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение Нарушение равновесия
	Нечасто	Нарушение походки
	Очень редко	Судорожные припадки
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия
	Нечасто	Тромбоз/Тромбоэмболия вен
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Запор
	Нечасто	Рвота
	Частота неизвестна	Панкреатит ²
Нарушения со стороны печени и/или желчевыводящих путей	Часто	Повышение показателей функциональных проб печени
	Частота неизвестна	Гепатит
Общие нарушения	Часто	Головная боль
	Нечасто	Усталость

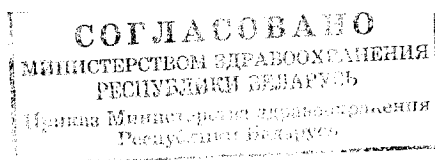
¹ галлюцинации, в основном, наблюдались у пациентов с тяжелой болезнью Альцгеймера.

² получены отдельные сообщения в пострегистрационном периоде.

При болезни Альцгеймера могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки.

В рамках пострегистрационного применения были получены сообщения о случаях развития указанных нарушений у пациентов, принимавших мемантин.





В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе не указанных в данной инструкции, необходимо обратиться к врачу.

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст до 18 лет.

Редкая врожденная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

По результатам клинических исследований и пострегистрационного наблюдения получены лишь ограниченные данные по передозировке.

Симптомы

Передозировка при приеме относительно больших доз мемантина (200 мг и 105 мг/день в течение 3 дней соответственно) проявлялась только утомляемостью, слабостью и (или) диареей, либо симптомы отсутствовали. У пациентов с передозировкой <140 мг либо с неизвестной дозой наблюдались симптомы со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, вестибулярное головокружение, возбуждение, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и (или) желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В наиболее тяжелом случае передозировки (прием 2000 мг мемантина) летальный исход не возникал. Однако передозировка сопровождалась нарушениями со стороны центральной нервной системы: кома в течение 10 дней с последующей диплопией и ажитацией. Пациенту были назначены симптоматическое лечение и плазмаферез. Наступило выздоровление без стойких неблагоприятных последствий.

В другом зарегистрированном случае передозировки пациент также выжил и восстановился. После приема 400 мг мемантина внутрь у него отмечались следующие нарушения со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, склонность к судорожным реакциям, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическое лечение. Специфического антидота нет. Следует воспользоваться стандартными клиническими процедурами для удаления действующего вещества, например, активированный уголь (нарушает возможную кишечно-печеночную рециркуляцию), закисление мочи, форсированный диурез.

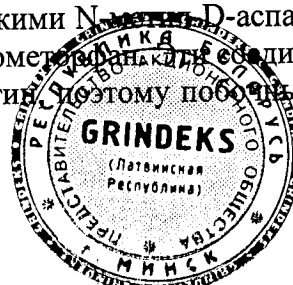
При наличии признаков и симптомов общей гиперстимуляции центральной нервной системы следует проводить тщательное симптоматическое лечение.

В случае передозировки следует обратиться к врачу!

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным эпилепсией, пациентам с эпизодами судорог в анамнезе, а также пациентам с факторами риска развития эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения с такими NMDA-рецепторными антагонистами, как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Соединения влияют на одну и ту же систему рецепторов, что и мемантин. Поэтому побочные эффекты (в



основном связанные с центральной нервной системой) могут быть более частыми или более выраженными.

Некоторые факторы, вызывающие увеличение рН мочи, могут обусловить необходимость тщательного наблюдения за пациентом. Указанные факторы включают значительные изменения характера питания, например, замену богатого мясными блюдами рациона на вегетарианский или интенсивный прием антацидных желудочных средств. Кроме того, рН мочи может повышаться из-за состояния тубулярного почечного ацидоза (ТПА) при тяжелой инфекции мочевыводящих путей, вызванной *Proteus bacteria*.

Во время большинства клинических исследований пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда, и пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (III-IV степени по классификации NYHA), а также с неконтролируемой артериальной гипертензией, исключались из числа участников. В связи с ограниченными данными пациентам с указанными заболеваниями необходимо тщательное наблюдение.

В связи с содержанием лактозы лекарственное средство Тингрекс не следует назначать пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Беременность и кормление грудью

Беременность

Клинические данные о применении мемантина у беременных женщин отсутствуют. Результаты исследований на животных показывают, что при концентрациях, эквивалентных терапевтическим или несколько более высоких, возможно замедление внутриутробного роста плода. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять при беременности за исключением случаев абсолютной необходимости.

Кормление грудью

Женщинам, принимающим мемантин, не следует кормить грудью. Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, но учитывая его липофильность, такая возможность существует.

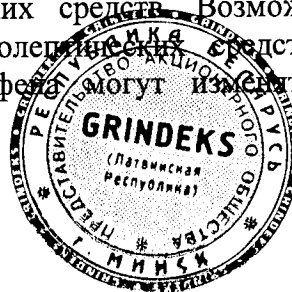
Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механизмы

У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздержаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Необходимо информировать лечащего врача обо всех лекарственных средствах, в том числе безрецептурных, которые принимает пациент.

Учитывая механизм действия, при совместном применении с антагонистами NMDA-рецепторов, например с мемантином, возможно усиление эффектов L-допы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинергических средств. Возможно снижение выраженности эффектов барбитуратов и нейролептических средств. Поскольку эффекты миорелаксантов дантролена и баклофена могут изменяться на фоне мемантина, необходима коррекция их доз.



Мемантин и амантадии выступают в роли антагонистов NMDA-рецепторов. В связи с этим нельзя назначать их одновременно из-за повышенного риска фармакотоксических осложнений, в частности, психоза. По той же причине следует избегать сочетания мемантина с кетаминотом и декстрометорфаном (также см. раздел «Меры предосторожности»). Опубликовано одно сообщение о риске при одновременном применении мемантина и фенитоина.

Другие лекарственные средства, такие как циметидин, ранитидин, новокаинамид, хинидин, хинин и никотин, использующие ту же катионную транспортную систему почек, что и амантадин, также могут взаимодействовать с мемантином, приводя к потенциальному риску повышения уровней содержания в плазме крови.

При совместном назначении мемантина с гидрохлортиазидом или его содержащими комбинированными препаратами, возможно снижение уровня содержания гидрохлортиазида в сыворотке крови.

При пострегистрационном применении были описаны отдельные случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно принимавших варфарин и мемантин. Несмотря на отсутствие причинно-следственной связи, рекомендуется тщательное наблюдение за протромбиновым временем или МНО у пациентов, одновременно принимающих непрямые антикоагулянты.

В исследованиях фармакокинетики мемантина с участием взрослых здоровых добровольцев молодого возраста при однократном введении препарата не выявлено взаимодействий между мемантином и комбинацией глибенкламид-метформин, а также между мемантином и донепезилом.

У молодых здоровых добровольцев в условиях клинического исследования мемантин не влиял на фармакокинетику галантамина.

В условиях *in vitro* мемантин не подавляет активность изоферментов системы цитохрома 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащей монооксигеназы, эпоксидгидролазы и сульфатирования.

14. УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности – 2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

16. УПАКОВКА

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной с поливинилиденхлоридным покрытием.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок в коробке из картона.

17. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ЗАЯВИТЕЛЕ)

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205, факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Дата корректировки текста: май 2018 г.

