

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 003819 - 050916

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТИНГРЕКС®

Регистрационный номер:

Торговое название: ТИНГРЕКС®

Международное непатентованное название (МНН): мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество: мемантина гидрохлорид – 10,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 174,75 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52,10 мг, тальк – 11,15 мг, кремния диоксид коллоидный, безводный – 1,25 мг, магния стеарат – 0,75 мг;

оболочка таблетки: 33G28707 Опадрай II белый (гипромеллоза (Е 464) – 40,000 %, лактозы моногидрат – 22,000 %, макрогол 3000 – 8,000 %, титана диоксид (Е 171) – 24,000 %, триацетин – 6,000 %) – 2,00 мг, воск карнаубский – q. s.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, продолговатые, с закругленными концами, суженные посередине, с риской с каждой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Деменции средство лечения.

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Производное адамантана, по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к амантадину. Являясь неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание

Прием пищи не влияет на абсорбцию. После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 3-8 часов после приема разовой дозы.

Распределение

Ежедневный прием суточной дозы 20 мг приводит к равновесной плазменной концентрации мемантина 70-150 нг/мл. При применении суточной дозы 5-30 мг отношение средней концентрации в цереброспинальной жидкости к концентрации в плазме крови равно 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Около 45 % мемантина связываются с протеинами плазмы крови.

Метаболизм

80 % циркулирующего в крови мемантина представлено неизмененным веществом. Основными метаболитами являются N-3,5-диметилглудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из метаболитов не обладает антагонистической активностью по отношению к NMDA-рецепторам, т. е. не обладает фармакологической активностью. Участие цитохрома P450 в метаболизме *in vitro* не выявлено.

Выведение

Мемантин выводится преимущественно почками с мочой. Выведение происходит однофазно, период полувыведения составляет 60-100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 м². Часть общего почечного клиренса достигается за счет канальцевой секреции. Почечное выведение также включает канальцевую реабсорбцию, возможно опосредованную

катионными транспортными белками. При щелочной реакции мочи выведение замедляется (в среднем на 80 % при pH мочи 8). Защелачивание мочи может быть вызвано резким изменением питания, например, при переходе с рациона, включающего продукты животного происхождения, к вегетарианской диете, или вследствие интенсивного применения щелочных желудочных буферов.

При нормальной функции почек кумуляции препарата не отмечено.

Линейность

Исследования, проведенные у добровольцев, показали, что фармакокинетика имеет линейный характер в диапазоне доз 10-40 мг.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

При применении мемантина в дозе 20 мг/сут уровень концентрации в цереброспинальной жидкости соответствует величине константы ингибирования (K_i), что для мемантина составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга.

Показания к применению

Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к мемантину и/или к любому вспомогательному веществу препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний (состояний), перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

С осторожностью

- тиреотоксикоз;
- эпилепсия, предрасположенность к эпилепсии;

- судороги (в том числе в анамнезе);
- одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан);
- наличие факторов, повышающих pH мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианскую диету, обильный прием щелочных желудочных буферов);
- почечный канальцевый ацидоз;
- тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные бактериями рода *Proteus*;
- инфаркт миокарда (в анамнезе);
- сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение при беременности противопоказано, так как отсутствуют данные о влиянии мемантина на течение беременности. Экспериментальные исследования, проведенные на животных, указывают на возможность замедления внутриутробного роста при уровне воздействия идентичных или несколько более высоких концентраций мемантина по сравнению с таковыми у человека. Потенциальный риск для человека не известен.

Период грудного вскармливания

Не известно, происходит ли экскреция мемантина в грудное молоко, поэтому женщинам, принимающим мемантин, следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Терапию мемантином следует начинать и проводить под наблюдением врача с опытом диагностики и лечения деменции альцгеймеровского типа. До начала лечения необходимо обеспечить уход за больным с целью регулярного контроля приема препарата пациентом. Диагноз устанавливается в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозировка мемантина должны регулярно пересматриваться, желательно в течение первых трех месяцев после начала лечения.

После этого, клиническая эффективность мемантина и переносимость пациентом лечения должны пересматриваться согласно действующим клиническим рекомендациям. Поддерживающее лечение можно продолжать неопределенно долго до достижения положительного терапевтического эффекта, и пока пациент нормально переносит лечение мемантином. Прием мемантина следует прекратить при отсутствии положительного терапевтического эффекта или при непереносимости пациентом препарата.

Для приема внутрь. Применять один раз в сутки в одно и то же время независимо от приема пищи. Начинать лечение мемантином рекомендуют с применения минимально эффективных доз.

Схема лечения: в течение первой недели терапии (дни 1-7) – по 5 мг/сут; в течение второй недели (дни 8-14) – по 10 мг/сут; в течение третьей недели (дни 15-21) – по 15 мг/сут; начиная с четвертой недели – по 20 мг/сут.

Рекомендуемая поддерживающая доза – 20 мг/сут.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Особые группы пациентов

У пациентов старше 65 лет, а также пациентов с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Пациенты с умеренной почечной недостаточностью

При клиренсе креатинина 30-49 мл/мин рекомендуемая суточная доза первоначально не превышает 10 мг. В дальнейшем, при хорошей переносимости препарата в течение 7 дней, дозу можно увеличить до 20 мг по стандартной схеме. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функций печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция режима дозирования не требуется.

Пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение мемантина противопоказано.

Побочное действие

Ниже приводятся побочные действия, классифицированные по группам систем и органов и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто

($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, сонливость, нарушение равновесия.

Нечасто: нарушение походки, спутанность сознания, галлюцинации (галлюцинации наблюдались, главным образом, у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа тяжелой степени).

Очень редко: судороги.

Частота неизвестна: психотические реакции, нарушение сознания, повышенная возбудимость, депрессия, беспокойство, суицидальные мысли, повышение внутричерепного давления, мышечный гипертонус.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: повышение артериального давления.

Нечасто: венозный тромбоз/тромбоэмболия, сердечная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: запор.

Нечасто: тошнота, рвота.

Частота неизвестна: панкреатит, гепатит.

Со стороны дыхательной системы

Часто: одышка.

Со стороны мочеполовой системы

Частота неизвестна: острая почечная недостаточность, цистит, повышение либидо.

Аллергические реакции

Часто: гиперчувствительность к компонентам препарата.

Частота неизвестна: аллергические реакции, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны кожных покровов

Частота неизвестна: тромбоцитопеническая пурпура.

Лабораторные показатели

Часто: повышение активности «печеночных» ферментов.

Частота неизвестна: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения.

Прочие

Нечасто: повышенная утомляемость.

Редко: грибковые инфекции.

Частота неизвестна: кандидоз.

В пострегистрационный период у пациентов с болезнью Альцгеймера были зарегистрированы депрессия, суицидальные мысли и самоубийства.

Имеются отдельные сообщения о возникновении побочных реакций при применении препарата в клинической практике: головокружение, сонливость, повышение внутричерепного давления, тошнота, галлюцинации, головная боль, нарушение сознания, гипертонус мышц, нарушение походки, депрессии, судороги, психотические реакции, суицидальные мысли, запор, панкреатит, кандидамикоз, повышение артериального давления, рвота, цистит, повышение либидо, венозный тромбоз, тромбоэмболия, аллергические реакции.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Имеются ограниченные данные по передозировке, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Симптомы

Передозировка при приеме относительно больших доз мемантина (200 мг однократно, или 150 мг в сутки в течение 3 дней) выражается симптомами утомляемости, слабости и/или диареи или отсутствием симптомов. Передозировка при приеме до 140 мг мемантина однократно или неизвестного количества мемантина выражается симптомами, связанными с центральной нервной системой (спутанность сознания, сонливость, головокружение, вертиго, беспокойство, возбуждение, галлюцинации, нарушение походки) и/или желудочно-кишечными нарушениями (рвота, диарея).

В наиболее серьезных случаях передозировки пациент выживал после приема более чем 2000 мг мемантина с нежелательными явлениями со стороны нервной системы (кома в течение 10 дней, позже диплопия, агитация). Пациент получал симптоматическую терапию и плазмаферез и выздоровел без последствий.

Другой описанный случай серьезной передозировки – 400 мг мемантина однократно. Пациент выздоровел без последствий. Отмечались нежелательные явления со стороны нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, ступор, приступы судорог, сонливость, бессознательное состояние.

Лечение

Симптоматическая терапия, промывание желудка, прием активированного угля, подкисление мочи, форсированный диурез (при необходимости). Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении мемантина с препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов, м-холиноблокаторами их действие может усиливаться.

При одновременном применении мемантина с барбитуратами, нейролептиками их действие может уменьшиться.

Одновременное применение мемантина с дантроленом или баклофеном, а также со спазмолитическими лекарственными средствами может изменить (усилить или уменьшить) их действие, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином, кетаминном, фенитоином и декстрометорфаном из-за повышения риска развития психоза.

При одновременном применении мемантина с циметидином, ранитидином, прокаиномидом, хинидином, хинином и никотином увеличивается риск повышения концентрации мемантина в плазме крови.

При одновременном применении мемантина с гидрохлортиазидом возможно снижение концентрации гидрохлортиазида в плазме крови за счет увеличения его выведения из организма.

При одновременном применении с пероральными непрямыми антикоагулянтами (варфарин) возможно повышение международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время или МНО у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты одновременно с мемантином.

При одновременном применении с антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами моноаминоксидазы необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

По данным проведенных фармакокинетических исследований, у молодых здоровых добровольцев при однократном приеме мемантина с глибенкламидом/метформином или донепезилом эффектов лекарственного взаимодействия не наблюдалось.

Проведенные клинические исследования также не выявили влияния мемантина на фармакокинетику галантамина у молодых здоровых добровольцев.

В исследованиях *in vitro* мемантин не ингибировал изоферменты CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназу, содержащую флаavin, эпоксидгидролазу, а также сульфатирование.

В случае если Вы принимаете другие лекарства, перед применением препарата следует проконсультироваться с врачом.

Особые указания

При щелочной реакции мочи требуется более тщательное наблюдение за такими пациентами из-за замедления выведения мемантина. Следует учитывать некоторые факторы, вызывающие щелочную реакцию мочи: резкие изменения в режиме питания (замена мясного рациона на вегетарианский или интенсивное применение антацидных желудочных средств), тубулярный почечный ацидоз или тяжелая инфекция мочевыводящих путей, вызванная *Proteus spp.*

Следует проводить тщательное медицинское наблюдение за пациентами с инфарктом миокарда в анамнезе, с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией, так как данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены.

С осторожностью применять у пациентов с тиреотоксикозом, эпилепсией, судорогами (в т. ч. в анамнезе) и предрасположенностью к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), так как побочные реакции могут возникать более часто и с большей интенсивностью, в основном, на уровне центральной нервной системы.

Препарат ТИНГРЕКС® содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует его применять.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механизмы

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 4 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

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

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Организация, принимающая претензии: ООО «Гриндекс Рус».

Россия, 117556, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 74, корп. 3, 5 этаж

Телефон: +7 (495) 7716505*

Факс: +7 (499) 6103963

Электронная почта: office@grindeks.ru

**Представитель
организации-заявителя**



Р.Г. Донцов

* В случае изменения указывается новый номер телефона.