УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя

Комитета фармации

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

от «\_\_\_»\_\_\_ 201\_ г.

№\_\_\_\_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного средства**

**ТИНГРЕКС®**

**Торговое название**

ТИНГРЕКС®

**Международное непатентованное название**

Мемантин

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – 10 мг мемантина гидрохлорида;

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

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

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Нервная система. Психоаналептики. Препараты для лечения деменции. Другие препараты для лечения деменции. Мемантин

Код АТХ N06DX01

**Фармакологические свойства**

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

Биодоступность мемантина составляет примерно 100 %, время достижения пика концентрации в плазме крови (Tmax) – от 3 до 8 часов. Признаков влияния приема пищи на всасывание нет.

*Распределение*

Суточная доза 20 мг вызывает стабильную концентрацию мемантина в плазме крови в пределах от 70 до 150 нг/мл (0,5-1 мкмоль) со значительными индивидуальными вариациями. При применении суточных доз от 5 до 30 мг отношение содержания препарата в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови составляет 0,52. Примерно 45% мемантина связывается с белками плазмы крови.

*Метаболизм*

В организме человека около 80% мемантина циркулирует в виде исходного вещества, основные метаболиты не имеют NMDA-антагонистических свойств. Участия цитохрома Р450 в метаболизме *in vitro* не выявлено.

В исследовании перорально введенного 14С-мемантина в среднем 84 % дозы выводится в течение 20 дней, более 99 % - через почки.

*Выведение*

Мемантин выводится моноэкспоненциальным образом с промежутком Т1/2 от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cltot) составляет 170 мл/мин/1,73 м2. Почечная стадия фармакокинетики мемантина включает также канальцевую реабсорбцию.

Скорость почечной элиминации мемантина в условиях щелочной реакции мочи может снижаться в 7-9 раз. Ощелачивание мочи может происходить в результате значительных изменений диеты, например, замена богатого мясными блюдами рациона вегетарианским или вследствие интенсивного приема антацидных желудочных средств.

*Линейность*

Фармакокинетика имеет линейный характер в диапазоне доз 10-40 мг.

*Фармакодинамическая/фармакокинетическая связь*

При дозе мемантина 20 мг уровень содержания в цереброспинальной жидкости соответствует величине ki (константа торможения) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга человека.

***Фармакодинамика***

В проявлениях симптомов и прогрессировании нейродегенеративной деменции важную роль играет нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, особенно с участием NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов.

Мемантин представляет собой потенциалзависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин модулирует эффекты патологически повышенного уровня глутамата, который может привести к дисфункции нейронов.

Мемантин улучшает процесс передачи нервного импульса, когнитивные процессы, память и способность к обучению, повышает повседневную активность.

**Показания к применению**

Лечение пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера.

**Способ применения и дозы**

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача с опытом диагностики и лечения болезни Альцгеймера.

Лечение следует начинать только при условии наличия опекуна, который будет регулярно контролировать прием препарата пациентом. Диагноз должен быть поставлен в соответствии с действующими правилами.

Следует регулярно оценивать переносимость и дозировку мемантина, лучше в течение трех месяцев от начала лечения. В дальнейшем клинический эффект мемантина и реакцию пациента на лечение следует оценивать регулярно в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать, пока терапевтический эффект остается благоприятным, а переносимость мемантина пациентом – хорошей. Следует рассмотреть возможность прекращения лечения мемантином, если исчезают признаки терапевтического эффекта или ухудшается переносимость лечения пациентом.

Дозы

*Взрослые*

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

*Неделя 1* *(дни 1-7):*

Пациент принимает половину таблетки 10 мг, т.е. 5 мг в день в течение 7 дней.

*Неделя 2 (дни 8-14):*

Пациент принимает одну таблетку 10 мг в день в течение 7 дней.

*Неделя 3 (дни 15-21):*

Пациент принимает полторы таблетки 10 мг, т.е. 15 мг в день в течение 7 дней.

*Начиная с недели 4:*

Пациент принимает две таблетки по 10 мг, т.е. 20 мг в день.

*Поддерживающая доза*

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в день.

*Пациенты пожилого возраста*

Принимая во внимание данные клинических исследований, рекомендуемая доза пациентам старше 65 лет составляет 20 мг в день (две таблетки по 10 мг один раз в сутки), как описано ранее.

*Пациенты с нарушением деятельности почек*

Пациентам с легкими нарушениями деятельности почек (клиренс креатинина 50‑80 мл/мин) подбор дозы не требуется. Пациентам с нарушениями деятельности почек умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) суточную дозу следует уменьшить до 10 мг. Дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме титравания, если негативных реакций нет, по крайней мере, после 7 дней лечения. Пациентам с тяжелыми нарушениями деятельности почек (клиренс креатинина 5‑29 мл/мин) суточную дозу следует уменьшить до 10 мг.

*Пациенты с нарушением деятельности печени*

Для пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (класс А и B по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Применение мемантина пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не рекомендуется.

*Педиатрическая популяция*

Мемантин не рекомендуется применять детям в возрасте до 18 лет, в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности его применения.

*Способ применения*

Для применения внутрь. Препарат следует применять раз в сутки, каждый день в одно и то же время. Таблетки можно применять независимо от приема пищи.

**Побочные действия**

Во время клинических исследований мемантина общая частота нежелательных явлений не отличалась от таковой на фоне приема плацебо, а явления обычно имели легкую или умеренную степень тяжести.

*Часто (≥ 1/100 до < 1/10)*

* гиперчувствительностьк действующему веществу или к любому из компонентов препарата;
* сонливость
* головокружения
* нарушение равновесия
* гипертензия
* одышка
* запор
* повышение показателей функции печени
* головная боль

*Нечасто (≥ 1/1 000 до < 1/100)*

* грибковые инфекции
* спутанность сознания
* галлюцинации
* нарушения походки
* сердечная недостаточность
* венозный тромбоз/тромбоэмболия
* рвота
* повышенная утомляемость

*Очень редко (< 1/1 0000)*

* cудороги

*Частота неизвестна*

* психотические реакции
* панкреатит
* гепатит

Болезнь Альцгеймера связана с депрессией, склонностью к самоубийству и попытками самоубийства. В пострегистрационный период сообщалось о таких случаях у пациентов, которые применяли мемантин.

**Противопоказания:**

* повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата;
* беременность и период лактации;
* детский и подростковый возраст до 18 лет;
* лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы**.**

**Лекарственные взаимодействия**

***Фармакодинамические взаимодействия***

В связи с фармакологическим действием и механизмом действия мемантина возможно такое взаимодействие:

* Механизм действия указывает, что действие L-дофы, дофаминергических агонистов и антихолинергических средств может усилить одновременное применение антагонистов NMDA, например, мемантина. Действие барбитуратов и нейролептических средств может быть ослаблено. Одновременное применение мемантина и спазмолитических средств, дантролена или баклофена, может изменить их действие, и может потребоваться корректировка дозы.
* Из-за риска фармакотоксического психоза следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином. Оба соединения являются химически родственными антагонистами NMDA. То же самое относится к кетамину, и декстрометорфану. Опубликовано одно сообщение о возможном риске при комбинировании мемантина и фенитоина.
* Другие активные вещества, например, циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, которые используют ту же самую почечную систему транспорта катионов, как амантадин, возможно, также могут взаимодействовать с мемантином и вызывать риск повышенного уровня в плазме.
* При одновременном применении мемантина с гидрохлортиазидом (ГХТ) или в любой комбинации с ГХТ, существует возможность понижения уровня ГХТ в сыворотке.
* После введения в рынок сообщалось об отдельных случаях повышенного международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, которые одновременно применяли варфарин. Хотя причинно-следственная связь не была выявлена, пациентам, одновременно принимающим пероральные антикоагулянты, рекомендуется строго контролировать протромбиновое время или МНО.

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы у молодых, здоровых добровольцев не выявлено существенного взаимодействия между активным веществом мемантина и активными веществами глибурида/метформина или донепезила.

В клиническом исследовании у молодых здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

*In vitro* мемантин не ингибировал CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназу, содержащую флавин, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

**Особые указания**

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 N-метил-D-аспартат (NMDA) антагонистами, как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти 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 глубокие изменения диеты, 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 c неконтролируемой артериальной гипертензией, исключались из числа участников. Вследствие этого имеются лишь ограниченные соответствующие данные, а за пациентами с такими заболеваниями необходим тщательный надзор.

*Беременность и лактация*

Данных о влиянии мемантина при применении его в период беременности нет. Экспериментальные исследования на животных указывают на возможность замедления внутриутробного роста при воздействии концентраций, идентичных или несколько больше тех, что применяются для человека. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять в период беременности, за исключением случаев, обусловленных четкой и явной необходимостью.

Неизвестно, происходит ли экскреция мемантина в грудное молоко, однако, это может иметь место, учитывая липофильность субстанции. Женщинам, которые применяют мемантин, следует воздержаться от кормления грудью.

*Информация по вспомогательным веществам*

Из-за содержания лактозы моногидрата в качестве вспомогательного вещества осторожно назначать больным с сахарным диабетом.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Болезнь Альцгеймера умеренной степени тяжести и тяжелых форм обычно приводит к ухудшению возможности управлять автомобилем и нарушает способность работать с механизмами. Более того, мемантин имеет незначительное или умеренное влияние на скорость реакции человека, поэтому амбулаторных пациентов следует предупредить о необходимости соблюдения особой осторожности при управлении автотранспортом или работе с оборудованием.

**Передозировка**

Опыт ограничен.

*Симптомы*: относительно большая передозировка (200 мг и 105 мг в течение 3 дней соответственно) была связана с симптомами повышенной утомляемости, слабости и/или диареей, либо имела бессимптомное течение. При передозировке дозой до 140 мг или не установленной дозой у пациентов наблюдали симптомы со стороны ЦНС (спутанность сознания, вялость, сонливость, головокружение, возбуждение, агрессия, галлюцинации, нарушения походки) и/или желудочно-кишечные симптомы (рвота и диарея).

После приема 2000 мг мемантина у пациента развилась кома в течение 10 дней, позже – диплопия и возбуждения. После симптоматического лечения и плазмафереза пациент выздоровел без последствий.

Также в другом случае передозировки пациент выжил и выздоровел после применения внутрь 400 мг мемантина. У пациента наблюдали такие симптомы ЦНС, как беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, склонность к судорогам, сонливость, ступор и беспамятство.

*Лечение*: симптоматическое, специфического антидота не существует. Следует применить стандартные клинические процедуры для удаления действующего вещества из организма, например промывание желудка, прием активированного угля, методы подкисления реакции мочи, форсированный диурез.

В случае чрезмерной общей стимуляции центральной нервной системы симптоматические лечебные мероприятия следует применять с осторожностью.

**Форма выпуска и упаковка**

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

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

АО «Гриндекс».

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

**Владелец регистрационного удостоверения**

АО «Гриндекс», Латвия

***Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:***

Представительство АО «Гриндекс»

050010, г. Алматы, пр. Достык, угол ул. Богенбай батыра, д. 34а/87а, офис №1

т./ф. 291-88-77, 291-13-84

эл. почта: grindeks.asia.kz@mail.ru

**Дата последнего пересмотра:** апрель 2018 г.