ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТИНГРЕКС®

(TINGREKS)

Склад:

діюча речовина: мемантин;

1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг, що еквівалентно 8,31 мг мемантину;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; тальк; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

оболонка: Опадрай білий 33G28707 (гіпромелоза (Е 464); титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; макрогол 3000, триацетин), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, двоопуклі, довгасті, із закругленими кінцями, звужені зсередини, із рискою з кожного боку. Таблетка може бути поділена на дві половини.

Фармакотерапевтична група.

Психоаналептики. Інші засоби для застосування у разі деменції. Мемантин.

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 підвищеного рівня глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.

Клінічні дослідження

Основне дослідження монотерапії у пацієнтів із середньою та тяжкою стадією хвороби Альцгеймера (за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) за вихідними показниками оцінка становить 3–14) включало загалом 252 амбулаторних пацієнтів. Позитивний вплив терапії мемантином виявляється після 6 місяців застосування порівняно з лікуванням плацебо (аналіз спостережених випадків для опитування клініциста на основі змін за показниками CIBIC-plus (p = 0,025); за шкалою ADCS-ADLsev (p = 0,003) та показниками SIB (p = 0,002)).

Основне монотерапевтичне дослідження мемантину при лікуванні хвороби Альцгеймера легкої та середньої тяжкості (загальний бал MMSE за вихідними показниками від 10 до 22) включало 403 пацієнти. Пацієнти, які застосовували мемантин, показали статистично значно кращий ефект, ніж пацієнти, які приймали плацебо, за первинними кінцевими показниками за шкалою ADAS-cog (p = 0,003), за CIBIS-plus (p = 0,004) на 24 тижні (згідно зі статистичним підходом LOCF). В іншому дослідженні монотерапії при хворобі Альцгеймера легкого та помірного ступеня загалом було рандомізовано 470 пацієнтів (загальний бал MMSE за початковими показниками становив 11–23). У перспективно визначеному первинному аналізі статистична значимість не була досягнута в кінцевій точці первинної ефективності на 24 тижні.

Метааналіз пацієнтів із хворобою Альцгеймера середнього та тяжкого ступеня (загальний бал MMSE < 20) із шести фаз III плацебо-контрольованих 6-місячних досліджень (включаючи дослідження монотерапії та дослідження пацієнтів, які приймали стабільну дозу інгібіторів ацетилхолінестерази) показали статистично більш значимий ефект лікування мемантином щодо когнітивних, загальних та функціональних сфер.

При виявленні у пацієнта супутнього погіршення в усіх трьох сферах результати демонстрували статистично значимий ефект мемантину в попередженні погіршення; у пацієнтів групи плацебо погіршення в усіх трьох сферах спостерігалося вдвічі частіше, ніж у хворих, які застосовували мемантин (21 % проти 11 %, p < 0,0001).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Абсолютна біодоступність мемантину становить приблизно 100 %, час досягнення максимальної 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 нг/мл до 150 нг/мл (0,5–1 мкмоль) зі значними індивідуальними варіаціями. При застосуванні добових доз від 5 мг 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 приблизно 80 % мемантину циркулює у вигляді початкової речовини, основні метаболіти не мають NMDA-антагоністичних властивостей. Участі цитохрому P450 у

метаболізмі *in vitro* не виявлено.

У дослідженні при пероральному введенні 14С-мемантину в середньому 84 % дози було елімінovано протягом 20 днів, більше 99 % дози екскретувалося нирками.

Виведення

Мемантин виводиться 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/1,73 $м^2$. Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також канальцеву реабсорбцію.

Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у 7–9 разів. Олужнення сечі може відбуватися у результаті глибоких змін дієти, наприклад зміни багатого м'ясними стравами раціону вегетаріанським чи внаслідок інтенсивного прийому антацидних шлункових засобів.

Лінійність

За даними досліджень на добровольцях, фармакокінетика мемантину 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_i (константа гальмування) мемантину, що становить 0,5 мкмоль у ділянці фронтальної кори головного мозку людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Альцгеймера від середнього 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 застосування 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 рівня вмісту у плазмі крові.

При сумісному застосуванні 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 процесі фармакокінетичних досліджень серед здорових добровольців суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/метформіном, донепезилом 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 із факторами ризику розвитку епілепсії.

Необхідно уникати одночасного застосування лікарського засобу Тингрекс® із 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, тому побічні реакції (переважно пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС)) можуть бути частішими або більш вираженими.

Деякі фактори, що спричиняють збільшення pH 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, pH 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 із неконтрольованою артеріальною гіпертензією виключалися з числа учасників. Внаслідок цього наявні лише обмежені відповідні дані, а за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Таблетки Тингрекс® містять лактозу (у вигляді моногідрату). Цей лікарський засіб не слід приймати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

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.

Фертильність

Не спостерігалося жодного 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 можливості керувати автомобілем та порушення здатності працювати з іншими механізмами. Також мемантин має незначний або помірний вплив на швидкість реакції людини, тому амбулаторних пацієнтів слід попередити про необхідність дотримання особливої обережності при керуванні автотранспортом або роботі з обладнанням.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря. Терапію потрібно розпочинати тільки за умови наявності опікуна, який буде регулярно контролювати прийом препарату пацієнтом.

Таблетки слід приймати 1 раз на добу кожного дня в один і той самий час. Таблетки можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Дорослі

Максимальна добова доза становить 20 мг. З метою зниження ризику появи негативних реакцій підтримуючу дозу потрібно визначати шляхом поступового збільшення дозування на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином:

1-й тиждень (1–7 день):

приймати ½ таблетки (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 1½ таблетки (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 потрібно оцінювати регулярно відповідно до діючих клінічних рекомендацій. Підтримуюче лікування можна продовжувати, поки терапевтичний ефект залишається сприятливим, а переносимість мемантину пацієнтом – доброю. Необхідно 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 із порушеннями функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) зниження дози препарату не потрібне. Пацієнтам із порушеннями функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 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 із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 5–29 мл/хв) добову дозу слід зменшити до 10 мг.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (клас А та В за класифікацією Чайлда-П´ю) корекція дози не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується.

Діти.

Препарат не застосовують дітям (віком до 18 років) у зв’язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності застосування.

Передозування.

Досвід обмежений.

Симптоми

Відносно значні передозування (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів відповідно) були або пов’язані зі симптомами підвищеної втомлюваності, слабкості та/або діареєю, або мали безсимптомний перебіг. При передозуванні до 140 мг або невстановленою дозою спостерігали симптоми порушення ЦНС (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.

Ще в одному випадку великого передозування (400 мг мемантину перорально) пацієнт також вижив і одужав. У нього спостерігалися розлади з боку ЦНС, такі як занепокоєність, психоз, зорові галюцинації, судомна готовність, сонливість, заціпеніння та стан несвідомості.

Лікування

Лікування симптоматичне, специфічного антидоту не існує. Слід використовувати стандартні клінічні процедури для видалення діючої речовини з організму, наприклад промивання шлунка, прийом активованого вугілля, методи підкислення реакції сечі, форсований діурез.

У разі надмірної загальної стимуляції ЦНС симптоматичні лікувальні заходи слід використовувати з обережністю.

Побічні реакції.

Загальні дані щодо профілю безпеки

Під час клінічних досліджень мемантину за участю пацієнтів з легкою та тяжкою деменцією (1784 пацієнтів приймали мемантин, а 1595 пацієнтів приймали плацебо) загальна частота побічних реакцій не відрізнялася від такої на тлі прийому плацебо, а негативні явища зазвичай мали легкий або середній ступінь тяжкості.

Найбільш частими побічними реакціями, що спостерігалися з більшою частотою у групі пацієнтів, які приймали мемантин, ніж у групі плацебо, були запаморочення (6,3 % проти 5,6 % відповідно), головний біль (5,2 % проти 3,9 %), запор (4,6 % проти 2,6 %), сонливість (3,4 % проти 2,2 %) та гіпертонічна хвороба (4,1 % проти 2,8 %).

Наведені нижче у таблиці побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень і медичного застосування, за частотою визначаються як дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна встановити за наявними даними).

Система, орган, клас	Частота	Побічні реакції
Інфекції	нечасто	грибкові захворювання
З боку імунної системи	часто	гіперчутливість

Психічні порушення	часто	сонливість
	нечасто	сплутаність свідомості
	нечасто	галюцинації[1]
	частота невідома	психотичні реакції[2]
З боку нервової системи	часто	запаморочення
	часто	порушення рівноваги
	нечасто	порушення ходи
	дуже рідко	судомні напади
З боку серця	нечасто	серцева недостатність
З боку судин	часто	артеріальна гіпертензія
	нечасто	венозний тромбоз/тромбоемболізм
З боку дихальної системи	часто	задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	часто	запор
	нечасто	блювання
	частота невідома	панкреатит[2]
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	часто	підвищення показників функції печінки
	частота невідома	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.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6, або 9 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Заявник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження заявника.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505

Електронна пошта: grindeks@grindeks.lv