

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Марукса®

Maruxa®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Марукса®

Международное непатентованное или группировочное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на 1 таблетку

Ядро:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид 10,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат

Оболочка пленочная: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1 : 1), 30 % дисперсия¹, тальк, триацетин, симетикона эмульсия²

¹ Дисперсия Эудрагит L30D содержит помимо метакриловой кислоты и этилакрилата сополимера и воды, в качестве эмульгаторов также натрия лаурилсульфат и полисорбат-80.

² Симетикона эмульсия содержит: диметикон, кремния диоксид коллоидный гидратированный, макрогола стеариловый эфир, водорода пероксид, сорбиновую кислоту, воду.

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне. Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; средства для лечения деменции; другие средства для лечения деменции

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Производное адамантана. Является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание

Быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается в течение 3–8 ч после приема внутрь. У пациентов с нормальной функцией почек кумуляции мемантина не отмечено.

Распределение

При ежедневном приеме в дозе 20 мг в сутки равновесные концентрации мемантина в плазме крови составляют 70–150 нг/мл. При применении суточной дозы 5–30 мг было рассчитано отношение средней концентрации в цереброспинальной жидкости к концентрации в плазме крови, равное 0,52. Объем распределения равен около 10 л/кг. Около 45 % мемантина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Около 80 % принятого внутрь мемантина выводится в неизменном виде. Основные метаболиты N-3,5-диметил-глудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидрокси-мемантина и 1-нитрозо-3-5-диметил-адамантан не обладают собственной фармакологической активностью. В условиях *in vitro* метаболизма, осуществляемого изоферментами системы цитохрома P450, выявлено не было. В исследовании при приеме внутрь ^{14}C -мемантина в среднем 84 % принятой внутрь дозы выводилось в течение 20 суток, при этом > 99 % выводилось почками.

Выведение

Выводится из организма моноэкспоненциально. Период полувыведения ($T_{1/2}$) терминальной фазы составляет от 60 до 100 ч. Выводится почками. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, часть общего почечного клиренса достигается за счет канальцевой секреции. Почечное выведение также включает канальцевую реабсорбцию, возможно опосредованную катионными транспортными белками. Скорость почечной элиминации мемантина в условиях щелочной реакции мочи может снижаться в 7–9 раз. Защелачивание мочи может быть вызвано резким изменением питания, например, переход

с рациона, включающего продукты животного происхождения, к вегетарианской диете, или вследствие интенсивного применения щелочных желудочных буферов.

Линейность

Исследования, проведенные у добровольцев, показали линейность фармакокинетики в диапазоне доз 10–40 мг.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

При применении мемантина в дозе 20 мг в сутки 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

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к мемантину или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе «Состав».
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Эпилепсия, тиреотоксикоз, предрасположенность к развитию судорог, одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), факторы, повышающие pH мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных желудочных буферов), почечный канальцевый ацидоз, тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus spp.*, инфаркт миокарда (в анамнезе), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA, неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность легкой и средней степени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан во время беременности.

Клинические данные о приеме мемантина во время беременности отсутствуют. Исследования на животных свидетельствуют о возможной задержке внутриутробного развития при применении препарата в дозах, аналогичных или немного превышающих дозы, применяемые у человека. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Сведений о выделении мемантина с грудным молоком нет. Однако, учитывая липофильность мемантина, выделение возможно. Поэтому на время лечения препаратом Марукса® грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Терапия должна проводиться под контролем врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Терапию следует начинать только в том случае, если лицо, регулярно ухаживающее за пациентом, будет следить за приемом им лекарственного препарата. Диагноз должен быть поставлен в соответствии с действующими рекомендациями.

Следует регулярно оценивать переносимость и дозу препарата Марукса®, предпочтительно в течение трех месяцев после начала терапии. Затем следует регулярно оценивать клиническую эффективность лекарственного препарата и переносимость терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающую терапию можно продолжать неопределенно долго при наличии терапевтического эффекта и хорошей переносимости препарата Марукса®. Следует прекратить применение препарата Марукса®, если терапевтический эффект более не наблюдается или если пациент не переносит терапии.

Внутрь, один раз в сутки и всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи.

С целью уменьшения риска развития побочных эффектов рекомендуется постепенное увеличение дозы: 5 мг в неделю в течение первых 3-х недель терапии. Максимальная суточная доза составляет 20 мг в сутки.

Рекомендуется следующий режим дозирования:

- 1-я неделя (1–7 день): суточная доза – 5 мг (по ½ таблетки Марукса® 10 мг каждый день в течение 7 дней);
- 2-я неделя (8–14 день): суточная доза – 10 мг (по 1 таблетке Марукса® 10 мг каждый день в течение 7 дней);
- 3-я неделя (15–21 день): суточная доза – 15 мг (по 1½ таблетки Марукса® 10 мг каждый день в течение 7 дней);

начиная с 4-й недели: суточная доза – 20 мг (2 таблетки Марукса® 10 мг каждый день).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) 50–80 мл/мин коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–49 мл/мин) рекомендуемая доза – 10 мг в сутки. При хорошей переносимости препарата в течение 7 дней дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 5–29 мл/мин) суточная доза должна составлять 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Классификация частоты развития нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В клинических исследованиях, включавших 1784 пациента, получавших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, общая частота развития нежелательных реакций не отличалась при приеме мемантина и плацебо. Как правило, они были от легкой до умеренной степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными реакциями в группе мемантина по сравнению с плацебо были: головокружение (6,3 % против 5,6 % соответственно), головная боль (5,2 % против 3,9 % соответственно), запор (4,6 % против 2,6 % соответственно), сонливость (3,4 % против 2,2 % соответственно) и артериальная гипертензия (4,1 % против 2,8 % соответственно). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нежелательные реакции представлены в виде таблицы:

СОК	Частота встречаемости	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Грибковые инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения,

		тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к компонентам препарата
Психические нарушения	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания
		Галлюцинации ¹
	Частота неизвестна	Психотические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, нарушение равновесия
	Нечасто	Нарушение походки
	Очень редко	Судороги
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение артериального давления
	Нечасто	Венозный тромбоз/тромбоэмболия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Запор
	Нечасто	Тошнота, рвота
	Частота неизвестна	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови
	Частота неизвестна	Гепатит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Головная боль
	Нечасто	Утомляемость

¹ Галлюцинации наблюдались главным образом у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

При пострегистрационном применении сообщалось о возникновении следующих нежелательных реакций: головокружение, сонливость, повышенная возбудимость, повышенная утомляемость, беспокойство, повышение внутричерепного давления, тошнота, галлюцинации, головная боль, нарушение сознания, мышечный гипертонус, нарушение походки, депрессия, судороги, психотические реакции, суицидальные мысли, запор, тошнота, панкреатит, кандидоз, повышение артериального давления, рвота, цистит, повышение либидо, венозный тромбоз, тромбоэмболия и аллергические реакции.

Передозировка

Имеются ограниченные данные по передозировке, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационного опыта применения мемантина.

Симптомы

При относительно больших передозировках (200 мг однократно и 105 мг в сутки в течение 3 дней) отмечались следующие симптомы: утомляемость, слабость и (или) диарея или симптомы отсутствовали. В случаях передозировки в дозе менее 140 мг однократно или в случае приема неизвестной дозы у пациентов наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, агитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и (или) со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея).

В самом тяжелом случае передозировки (2000 мг мемантина) пациент выжил, при этом наблюдались нежелательные реакции со стороны нервной системы (кома в течение 10 дней, затем диплопия и агитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без последующих осложнений. В другом случае тяжелой передозировки (400 мг) пациент также выжил и выздоровел. Описаны нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, снижение порога судорожной готовности, сонливость, ступор, потеря сознания.

Лечение

В случае передозировки лечение симптоматическое. Специфического антидота нет. Необходимо проведение стандартных лечебных мероприятий, направленных на выведение активного вещества из желудка: промывание желудка, прием активированного угля, подкисление мочи, форсированный диурез. При появлении признаков и симптомов

общей гиперстимуляции центральной нервной системы следует проводить симптоматическую терапию с осторожностью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Потенцируются эффекты *леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинэргических лекарственных средств.*

Эффективность *барбитуратов, антипсихотических (нейролептики)* лекарственных средств уменьшается на фоне одновременного применения мемантина.

Одновременное применение мемантина с *дантроленом и баклофеном*, а также со спазмолитиками может сопровождаться изменением их эффекта, что требует коррекции дозы этих препаратов.

Следует избегать одновременного применения мемантина и *амантадина* в связи с риском развития психоза. Мемантин и амантадин относятся к группе антагонистов NMDA-рецепторов. Риск развития психоза также повышен при одновременном применении мемантина с *фенитоином, кетамином и декстрометорфаном.*

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

При одновременном приеме с *гидрохлоротиазидом* возможно снижение концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови за счет увеличения его выведения из организма.

Возможно повышение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно принимающих *пероральные непрямые антикоагулянты (варфарин).* Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время или МНО. Одновременное применение с *антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами моноаминоксидазы (МАО)* требует тщательного наблюдения за пациентами.

Не отмечено лекарственного взаимодействия при однократном одновременном применении мемантина с *глибенкламидом/метформином* или *донепезилом* у здоровых добровольцев.

При одновременном применении с мемантином не отмечено изменений фармакокинетики *галантамина* у здоровых добровольцев.

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует изоферменты CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназу, содержащую флаavin, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

Особые указания

Рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, следовательно, нежелательные реакции (в основном связанные с центральной нервной системой) могут возникать чаще и быть более выраженными.

Наличие у пациента факторов, влияющих на повышение pH мочи (резкие изменения в питании, например, переход с рациона, включающего продукты животного происхождения, к вегетарианской диете или интенсивное потребление щелочных желудочных буферов), а также почечный канальцевый ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus spp.*, требуют тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Из большинства клинических исследований пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией были исключены. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены, прием препарата должен осуществляться под тщательным наблюдением врача.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность управлять транспортными средствами, механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Производитель

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70, факс: +7 (495) 994 70 78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70, факс: +7 (495) 994 70 78