

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Марукса[®]

Maruxa[®]

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Марукса[®]

Международное непатентованное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на 1 таблетку

Ядро

Действующее вещество:

Мемантина гидрохлорид 20,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 102,90 мг, целлюлоза микрокристаллическая 350,00 мг, кремния диоксид коллоидный 5,00 мг, тальк 19,60 мг, магния стеарат 2,50 мг

Оболочка пленочная: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1 : 1), 30 % водная дисперсия¹ 1,20² мг, тальк 0,54 мг, триацетин 0,24 мг, симетикон 0,02 мг

¹ 30 % водная дисперсия содержит, кроме метакриловой кислоты и этилакрилата сополимера, также натрия лаурилсульфат (0,7 % рассчитанный на сухое вещество в суспензии) и полисорбат-80 (2,3 % рассчитанный на сухое вещество в суспензии) как эмульгаторы.

² Выражено как масса сухого вещества, входящего в 30 % водную дисперсию.

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средство 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 неизмененном виде.

Основные метаболиты N-3,5-диметил-глудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3-5-диметил-адамantan не обладают собственной фармакологической активностью. В условиях *in vitro* метаболизма, осуществляемого изоферментами 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 более 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, 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/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

- Повышенная чувствительность к мемантину и другим компонентам препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т. к. в состав препарата Марукса[®] входит лактоза.

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), сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA, неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В связи с возможной задержкой внутриутробного развития препарат Марукса[®] не применяется при беременности.

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.

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

Подбор терапии препаратом Марукса®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 20 мг невозможен. Для подбора терапии можно применять мемантин таблетки в меньшей дозе 10 мг.

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

Рекомендуется следующий режим дозирования:

1-ая неделя (1-7 день): суточная доза – 5 мг.

2-ая неделя (8-14 день): суточная доза – 10 мг.

3-я неделя (15-21 день): суточная доза – 15 мг.

Начиная с 4-ой недели: суточная доза – 20 мг.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) 50-80 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин) рекомендуется

10 мг/сут. При хорошей переносимости препарата в течение 7 дней дозу можно увеличить до 20 мг/сут по стандартной схеме. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 5-29 мл/мин) суточная доза должна составлять 10 мг/сут.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) препарат Марукса® противопоказан.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов 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 общая частота развития побочных реакций не отличалась при приеме мемантина и плацебо. Как правило, они были от легкой до умеренной степени тяжести. Наиболее частыми побочными реакциями в группе мемантина по сравнению с плацебо были: головокружение (6,3 % против 5,6 %, соответственно), головная боль (5,2 % против 3,9 %), запор (4,6 % против 2,6 %), сонливость (3,4 % против 2,2 %, соответственно) и артериальная гипертензия (4,1 % против 2,8 %, соответственно).

Побочные эффекты представлены в виде таблицы по классификации MedDRA:

Инфекционные и паразитарные заболевания	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
Нарушения психики	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Запор
	Нечасто	Тошнота, рвота
	Частота неизвестна	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности «печеночных» ферментов
	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 расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Головная боль
	Нечасто	Утомляемость

¹Галлюцинации 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

Симптомы: усиление выраженности побочных действий, таких как утомляемость, слабость, диарея, спутанность сознания, сонливость, головокружение, ажитация, галлюцинации, нарушение походки, тошнота.

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

Лечение: в случае передозировки лечение симптоматическое. Специфического антидота нет. Необходимо проведение стандартных лечебных мероприятий, направленных на выведение активного вещества из желудка, например, промывание желудка, прием активированного угля, подкисление мочи, возможно проведение форсированного диуреза.

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* требует тщательного наблюдения за пациентами.

Не отмечено лекарственного взаимодействия при однократном одновременном применении мемантина с *глибенкламидом/метформином* или *донепизилом* 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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 воздерживаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

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.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

в сотрудничестве с АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место», 125212, г. Москва, Головинское шоссе,
дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы



И. К. Моногова