

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Марукса, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мемантин.

Каждая таблетка содержит 10 мг мемантина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 терапию.

Препарат принимается один раз в сутки.

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).

Особые группы пациентов

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.

Дети

Препарат Марукса противопоказан для применения у детей и подростков младше 18 лет. Безопасность и эффективность у детей не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат принимается всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мемантину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Эпилепсия, тиреотоксикоз, предрасположенность к развитию судорог, одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), факторы, повышающие рН 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.

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 рН 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, прокаионамидом, 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 моноаминооксидазы (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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\text{от } \geq 1/100 \text{ до } < 1/10$), нечасто ($\text{от } \geq 1/1000 \text{ до } < 1/100$), редко ($\text{от } \geq 1/10000 \text{ до } < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту

возникновения определить невозможно). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. 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 нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, ажитация, 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 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 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N06DX01

Механизм действия

Производное адамантана. Является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспаратат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему.

Фармакодинамические эффекты

Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Биотрансформация

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-адамantan 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.

Элиминация

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 линейную фармакокинетику в диапазоне доз 10–40 мг.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

При применении мемантина в дозе 20 мг в сутки его уровень концентрации в цереброспинальной жидкости соответствует величине константы ингибирования (k_i), что для мемантина составляет 0,5 мкмоль в лобной доле коры головного мозга человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Тальк

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1 : 1), 30 % дисперсия [содержит в качестве эмульгаторов также:

- натрия лаурилсульфат
- полисорбат-80]

Тальк

Триацетин

Симетикона эмульсия:

- диметикон
- кремния диоксид коллоидный гидратированный
- макрогола стеариловый эфир
- водорода пероксид
- сорбиновая кислота
- вода

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002119)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 5 апреля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

17 сентября 2024 г.

Общая характеристика лекарственного препарата Марукса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.