Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

MEKSİA® 10 mq, 20 mq örtüklü tabletlər
MEXIA®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Memantine hydrochloride

Tərkibi
Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 10 mq və ya 20 mq memantin hidroxlorid vardır.
Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza PH 302 (Avisel PH 302), susuz kolloidal silisium dioksid (Aerosil 200), talk, maqnezium stearat, laktoza DC (laktoza monohidrat, povidon 30) (Meksia® 10 mq), natrium kroskarmelloza (Meksia® 20 mq).
Meksia® 10 mq
Örtük: № 8 Opadry ağ Y-1-7000 (HPMS 2910/hipromelloza 5cp (E464), titan dioksid (E171), makroqol/PEQ 400 (E1521)).
Meksia® 20 mq
Örtük: № 28 Opadry çəhrayi 20A34056 (HPMS 2910/hipromelloza (E464), hidroksipropil sellüloza (E463), talk (E553b), titan dioksid (E171), qırmızı dəmir oksidi (E172), qara dəmir oksidi (E172)).

Təsviri
Meksia® 10 mq
Ağ və ya ağ rəngə yaxın rəngdə olan, uzunsov, iki tərəfli qabarıq, ortasında daraltmış və hər iki tərəfdən bölünən örtüklü tabletlərdir.
Meksia® 20 mq
Solğun qırmızı rəngdə, oval-uzunsov, bir tərəfində «20» rəqəmi həkk olunmuş örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu
Demensiyanın müalicəsi üçün digər preparatlar.
ATC kodu: N06DX01.

Farmakoloji xüsusiyyətləri
Farmakodinamikası
Qlutamatergik neyrotransmissiyanın pozulması zamanı, əsasən, NMDA-reseptorlarında (N-metil-D-aspartat reseptorları), həm neyrodegenerativ əqli zəiflik əlamətlərinin qabarıq şəkildə meydana çıxması, həmçinin xəstəliyin inkişafına şərait yaranması barədə artan sübutlar vardır.
Memantin gərginlikdən asılı, orta dərəcədə affin və qeyri-rəqib NMDA-reseptorlar antaqonistidir. O, neyronal disfunksiyaya səbəb ola biləcək, patoloji yüksək səviyyədə olan qlutamatın effektini modullaşdırır.
Farmakokinetikası
Sorulması
Memantinin tam biomənimsənilməsi təqribən 100 %-dir. T_{max} 3-8 saatdır. Qidanın memantinin sorulmasına təsiri barədə heç bir məlumat yoxdur.
Paylanması
Gündəlik 20 mq dozalarda memantinin qəbulu geniş fərdi fərqlərlə 70-150 nq/ml (0,5-1 mkmol) stabil plazma konsentrasiyalarına gətirib çıxarır. 5-30 mq gündəlik dozalar təyin olunduqda, beyin-onurğa beyni mayesi (OBM)/plazma orta nisbəti 0,52 hesablanmışdır. Paylanma həcmi 10 l/kq-a yaxındır. Memantinin təqribən 45 %-i plazma proteinləri ilə birləşir.
Biotransformasiyası

İnsan orqanizmində dövr edən memantinə bağlı maddənin 80 %-i başlanğıc maddəyə birləşmiş haldadır. İnsanın əsas metabolitləri N-3,5-dimetilqludantan, 4- və 6-hidroksimemantin izometrik qarışığı və 1-nitroso-3,5-dimetiladamantandır. Bu metabolitlərdən heç biri NMDA-antaqonist təsir nümayiş etdirmir. *In vitro*, tədqiqatlarda sitoxrom P450 tərəfindən katalizə olunmuş metabolizm aşkar edilməmişdir.
Tədqiqat zamanı peroral qəbul olunan ^{14}C-memantinin dozasının orta həsabla 84 %-i 20 gün ərzində xaric olunmuşdur, dozanın 99 %-dən çoxu böyrəklər vasitəsilə xaric edilmişdir.
Eliminasiyası
Memantinin monoeksponensial yolla terminal yarımparçalanma $T_{1/2}$ dövrü 60-100 saatdır. Normal böyrək funksiyalı könüllülərdə ümumi böyrək klirensi (Cl_{tot}) 170 ml/d/1,73 m^2 təşkil edir və ümumi böyrək klirensinin bir hissəsi tubulyar sekresiya vasitəsilə baş verir.
Böyrək işlənməsinə, ehtimal ki, proteinlərin kationlar vasitəsilə ötürülməsi əsasında tubulyar sorulma da daxildir. Sidiyin qələvi mühitində memantinin böyrəklə ifrazat sürəti bəzi amillərin təsiri nəticəsində 7-9 dəfə azala bilər. Sidiyin qələviləşməsinə səbəb pəhrizdəki radikal dəyişikliklər ola bilər, məs., heyvan ətindən tərəvəzli pəhrizə keçid və ya mədə qələviləşməsinə səbəb vasitələrin külli miqdarda qəbulu.
Xəttilik
10-40 mq doza ilə könüllülərdə aparılmış tədqiqatlar xətti farmakokinetikanı nümayiş etdirib.
Farmakokinetik/farmakodinamik əlaqə
Gündəlik doza 20 mq memantin təyin edildikdə beyin-onurğa beyin mayesinin (OBM) səviyyəsi memantinin inhibə olunmasının k_i-qiymətinə (k_i= inhibə olunma sabiti) uyğun gəlir ki, bu da insan beyninin alın payı qabığında 0,5 mkmol təşkil edir.

İstifadəsinə göstərişlər
Orta və ağır dərəcəli Alzheymer xəstələrinin müalicəsi.

Əks göstərişlər
Təsiredici maddəyə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı hiperhəssaslıq.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri
Epilepsiyalı xəstələr, keçmişdə qıcolmaları olan və ya epilepsiyaya meyilli xəstələr ehtiyatlı olmalıdır.
Amantadin, ketamin və ya dekstrometorfan kimi N-metil-D-aspartat (NMDA)-antaqonistləri ilə birgə istifadəsindən qaçınmalıdır. Bu tərkiblər memantin kimi eyni reseptor sistemində fəaliyyət göstərir və buna görə də arzuolunmaz reaksiyalar (əsasən mərkəzi sinir sisteminə (MSS) aid) daha tez-tez və ya daha aşkar şəkildə baş verə bilər. Sidiyin pH-nı artıra biləcək bəzi amillər xəstənin diqqətli nəzarət altında olmasına zərurət yarada bilər. Bu amillərə pəhrizdəki radikal dəyişikliklər, məs., heyvan ətindən tərəvəzli pəhrizə keçid və ya mədə qələviləşməsinə kömək edən vasitələrin külli miqdarda qəbulu daxildir. Həmçinin, sidiyin pH-ı tubulyar böyrək asidozu (RTA) halında və ya sidik kanalının *Proteus bakteriyası* mənşəli ağır iltihablarında arta bilər.
Yaxın zamanda miokard infarktı keçirmiş, kompensasiya edilməmiş durğun ürək çatışmazlığı (NYHA III-IV) və ya idarə edilməyən yüksək təzyiqli xəstələr əksər klinik tədqiqatlardan çıxarılmışdır. Nəticə etibarilə, yalnız məhdud göstəricilər məlumdur və bu vəziyyətdə olan xəstələr daim nəzarət altında olmalıdır.
Meksia® 10 mq-ın tərkibinə laktoza monohidrat daxildir. Qalaktozaya qarşı nadir irsi dözümsüzlük, Lapp laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası olan xəstələr bu dərmanı qəbul etməməlidir.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri
Memantinin farmakoloji xüsusiyyətləri və təsir mexanizmindən asılı olaraq aşağıdakı qarşılıqlı təsirlər baş verə bilər
- Təsir mexanizminə əsaslanaraq, memantin kimi NMDA antaqonistləri ilə kombinəolunmuş terapiya zamanı L-dopa, dofaminergik və antixolinergik aqonistlərin təsiri güclənə bilər.

Barbituratlar və neyroleptiklərin təsiri azala bilər. Memantinin spazmolitik vasitələr, dantrolen və ya baklofen ilə birgə istifadəsi onların təsirini dəyişə bilər və doza korreksiyası zəruri ola bilər.
- Farmakotoksik psixoz riski olduğuna görə memantin və amantadinin kombinasiyada istifadəsindən çəkinmək lazımdır. Hər iki vasitə NMDA-antaqonistlərinə aid kimyəvi birləşmələrdir. Eyni hal ketamin və dekstrometorfan üçün də mümkündür. Memantin və fenitoinin kombinasiyasının mümkün risk halı haqqında bir çap olunmuş nəşrdə hesabat var.
- Amantadin kimi eyni böyrək kation ötürücülük sistemindən istifadə edən simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin və nikotin kimi digər aktiv maddələr də memantinlə qarşılıqlı əlaqəyə girə və plazma səviyyələrinin yüksəlmə riskinə gətirib çıxara bilərlər.
- Memantin hidroxlortiazid ilə (HXT) və yaxud hər hansı bir digər HXT birləşməsi ilə birgə təyin edildikdə, HXT-in plazma səviyyələrində azalma müşahidə oluna bilər.
- Post-marketinq təcrübəsi varfarinlə birgə müalicə olunan xəstələrdə beynəlxalq normallaşdırılmış nisbətin (BNN) artdığının ayrı-ayrı hallarını göstərmişdir. Heç bir səbəb-nəticə əlaqəsinin qeydə alınmamasına baxmayaraq, paralel olaraq oral antikoaqulyantlarla müalicə olunan xəstələrdə protrombin vaxtına və ya BNN dəqiq nəzarət etmək məsləhət görülür.

Gənc sağlam şəxslərdə təkdozalı farmakokinetik (FK) tədqiqatlarda memantinin aktiv maddəsinin qliburid/metformin və yaxud donepezil aktiv maddəsi ilə qarşılıqlı əlaqəyə girməsi qeydə alınmayıb.

Gənc sağlam şəxslərdə klinik tədqiqatlarda memantinin qalantaminin farmakokinetikasına hər hansı bir təsir göstərməsi qeydə alınmayıb.

In vitro tədqiqatlarda memantin CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, tərkibində flavin olan monooksigenazanı, epoksidhidrolaz və ya sulfatını inhibə etmir.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Mövcud hamiləliyə memantinin təsiri barədə heç bir klinik məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar bətndaxili inkişafı zəiflətmək təhlükəsinin mümkünlüyünü göstərir, bu da insanla müqayisədə eynidir ya da bir az yüksəkdir. İnsanlar üçün potensial risk məlum deyil. Əgər zəruri deyilsə, memantin hamiləlik dövründə istifadə edilməməlidir.

Laktasiya

Memantinin ana südü ilə ifraz edilib edilməməsi məlum deyil, lakin maddənin lipofilliyini nəzərə alsaq, guman ki, bu hal baş verir. Memantin qəbul edən qadınlar uşaqlarını ana südü ilə qidalandırmamalıdırlar.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Orta və ağır dərəcəli Alzheymer xəstəliyi adətən sürücülük qabiliyyətinin zəifləməsinə səbəb olur və mexanizmlərdən istifadəni təhlükə altında qoyur. Bundan başqa, Meksia® avtomobil və digər potensial təhlükəli mexanizmlərdən istifadə etmək qabiliyyətinə az və orta dərəcədə təsir göstərir, odur ki, ambulator xəstələr xüsusilə diqqətli olmaları barədə xəbərdar olunmalıdır.

İstifadə qaydası və dozası

İstifadə qaydası

Daxilə qəbul edilir.

Meksia® gündə bir dəfə təyin olunmalı və hər gün eyni vaxtda qəbul edilməlidir. Örtüklü tabletlər həm qida ilə birlikdə, həm də qidasız qəbul edilə bilər.

Müalicə Alzheymer əqli zəifliyinin diaqnostikası və müalicəsi sahəsində təcrübəsi olan həkim tərəfindən təyin edilməli və ona nəzarət edilməlidir. Müalicə yalnız xəstənin dərmanı qəbul etməsinə müntəzəm olaraq nəzarət edəcək şəxs olduqda başlanmalıdır. Diaqnoz mövcud təlimatlara uyğun qoyulmalıdır. Memantinə tolerantlıq və istifadə dozası müalicə başlandıqdan üç ay ərzində müntəzəm şəkildə nəzərdən keçirilməlidir. Daha sonra

memantinin klinik faydası və xəstənin müalicəyə tolerantlığı müntəzəm şəkildə müvafiq cari təlimatlara uyğun olaraq yenidən nəzərdən keçirilməlidir. Dəstəkləyici terapiya fayda verdikcə və xəstə meman-tinlə müalicəyə tab gətirdikcə müalicəni davam etdirmək olar. Müalicənin artıq fayda vermədiyi sübut olunduqda və ya xəstə memantinlə müalicəyə artıq tab gətirmədikdə müalicənin dayandırılması barədə düşünülməlidir.

Dozalanma

Böyüklər

Dozanın titrlənməsi

Maksimal sutkalıq doza gündə 20 mq-dır. Arzuolunmaz əlavə təsir riskini azaltmaq üçün dəstəkləyici doza ilk 3 həftə ərzində artan şəkildə həftədə 5 mq olmaqla aşağıdakı kimi artırılmalıdır:

1-ci həftə (1-7 gün)

Xəstə 7 gün ərzində, hər gün 10 mq-lıq tabletin yarısını (5 mq) qəbul etməlidir.

2-ci həftə (8-14 gün)

Xəstə 7 gün ərzində hər gün 10 mq-lıq tabletdən bir ədəd (10 mq) qəbul etməlidir.

3-cü həftə (15-21 gün)

Xəstə 7 gün ərzində hər gün 10 mq-lıq tabletdən bir və yarım ədəd (15 mq) qəbul etməlidir.

4-*cü həftədən başlayaraq*

Xəstə gündə iki ədəd 10 mq-lıq və ya bir ədəd 20 mq-lıq tablet qəbul etməlidir.

Sabit doza

Məsləhət görülən sabit doza gündə 20 mq-dır.

Xüsusi qrup xəstələr

Yaşlılar

Klinik tədqiqatlara əsasən 65 yaşdan yuxarı xəstələr üçün məsləhət görülən dozanın miqdarı günə 20 mq-dır, yuxarıda təsvir edilmiş şəkildə olmalıdır.

Uşaqlar və yeniyetmələr

18 yaşından kiçik uşaqlarda təhlükəsizliyi və effektivliyi haqqında heç bir məlumat olmadığına görə Meksia®-nı uşaqlarda istifadəsi tövsiyə olunmur.

Böyrək çatışmazlığı

Böyrək funksiyasının yüngül çatışmazlığı olan xəstələrdə (kreatinin klirensi 50-80 ml/dəq) doza korreksiyası tələb olunmur. Orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (kreatinin klirensi 30-49 ml/dəq) gündəlik doza 10 mq olmalıdır. Əgər ən azı 7 günlük müalicədən sonra xəstənin vəziyyəti müsbət olarsa, standart seçim sxeminə əsasən dozanın miqdarı 20 mq/gündə olmaqla artırıla bilər. Böyrək funksiyasının ağır çatışmazlığı olan xəstələrdə (kreatinin klirensi 5-29 ml/dəq) doza gündə 10 mq olmalıdır.

Qaraciyər çatışmazlığı

Qaraciyər funksiyasının yüngül və orta çatışmazlığı olan xəstələrdə (Child-Pugh A və Child-Pugh B) doza korreksiyasına ehtiyac duyulmur. Qaraciyər funksiyasının ağır çatışmazlığı olan xəstələrdə memantinin istifadəsinə aid heç bir məlumat yoxdur. Qaraciyər funksiyasının ağır çatışmazlığı olan xəstələrə Meksia®-nın təyin olunması tövsiyə olunmur.

Əlavə təsirləri

1784-ü memantin, 1595-i plasebo ilə müalicə olunmuş yüngül və ağır dərəcəli ağıl zəifliyi olan xəstələrin klinik tədqiqatlarında memantinlə müalicə olunan xəstələrin arzuolunmaz reaksiyalarının ümumi faizi plasebo ilə müalicə olunanlardan fərqlənməyib; arzuolunmaz hallar ağırlığına görə adətən yüngüldən orta dərəcəyə qədər olub. Plasebo qrupundan fərqli olaraq memantin qrupunda daha tez-tez baş vermiş arzuolunmaz hallar başgicəllənmə (müvafiq olaraq 6,3 % və 5,6 %), baş ağrısı (5,2 % və 3,9 %), qəbizlik (4,6 % və 2,6 %), yuxululuq (3,4 % və 2,2 %) və hipertoniya (4,1 % və 2,8 %) olmuşdur.

Aşağıda qeyd olunan dərmanın əlavə təsirləri memantin ilə aparılan klinik tədqiqatlardan və dərman satışa çıxarıldığı andan əldə olunmuş məlumatlara əsasən toplanmışdır. Hər tezlik qrupu daxilində arzuolunmaz hallar rastgəlmə tezliyinin azalması sırası ilə qeyd olunub. Əlavə təsirlər orqanlar sisteminə uyğun aşağıdakı qruplara bölünür: çox tez-tez (≥ 1/10), tez-tez (≥ 1/100-dən < 1/10-a qədər), bəzən (≥ 1/1000-dən < 1/100-ə qədər), nadir

(≥ 1/10000-dən < 1/1000-ə qədər), çox nadir (< 1/10000), məlum deyil (mövcud məlumatlar əsasında qiymətləndirilməsi mümkün deyil).
İnfeksiyalar və invaziyalar
Bəzən: göbələk infeksiyası.
İmmun sisteminin pozulmaları
Tez-tez: dərman hiperhəssaslığı.
Psixi pozulmalar
Tez-tez: yuxululuq.
Bəzən: çaşqınlıq, hallüsinasiyalar[1].
Məlum deyil: psixotik reaksiyalar[2].
Sinir sisteminin pozulmaları
Tez-tez: başgicəllənmə.
Bəzən: anormal yeriş.
Çox nadir: bayılmalar.
Kardioloji pozulmalar
Bəzən: ürək çatışmazlığı.
Damar pozulmaları
Tez-tez: hipertoniya.
Bəzən: tromboflebit/tromboemboliya.
Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və ortadivar orqanlar tərəfindən pozulmalar
Tez-tez: təngnəfəslik.
Mədə-bağırsaq pozulmaları
Tez-tez: qəbizlik.
Bəzən: qusma.
Məlum deyil: pankreatit[2].
Ümumi pozulmalar
Tez-tez: baş ağrısı.
Bəzən: yorğunluq.
[1]Hallüsinasiyalar əsasən ağır Alzheymer xəstələrində müşahidə edilib.
[2]Post-marketinq təcrübədə ayrı-ayrı hallar qeyd edilib.
Alzheymer xəstəliyi depressiya, intihar düşüncəsi və intiharla əlaqəli olub. Post-marketinq təcrübədə bu hallar memantinlə müalicə olunan xəstələrdə qeydə alınıb.
Dərman qəbulu zamanı arzuolunmaz reaksiyalar yarandıqda həkiminizlə məsləhətləşin!

Doza həddinin aşılması
Klinik tədqiqatlardan və post-marketinq təcrübədə doza həddinin aşılması barədə yalnız məhdud məlumat mövcuddur.
Simptomlar
Nisbi olaraq yüksək doza həddinin aşılması (müvafiq olaraq 200 mq və 105 mq gündə, 3 gün ərzində) yalnız yorğunluq, zəiflik əlamətləri və/və ya ishal əlamətləri və ya heç bir əlamətin olmaması ilə büruzə verib. Naməlum dozalar və ya 140 mq-dan aşağı dozalarla doza həddinin aşılması xəstələrdə mərkəzi sinir sistemi (çaşqınlıq, süstlük, yuxululuq, başgicəllənmə, oyanıqlıq, agressiya, hallüsinasiyalar və yerişin pozulması) və/və ya mədə-bağırsaq sistemi mənşəli (qusma və ishal) əlamətlərlə büruzə verib.
Doza həddinin ən yüksək aşılması halında, xəstə 2000 mq memantini peroral qəbul etdikdən sonra sağ qalmışdır və mərkəzi sinir sistemi aşırı dozanın təsirinə məruz qalmışdır (10 günlük koma, daha sonra diplopiya və oyanıqlıq). Xəstə plazmaferez və simptomatik müalicə alıb. Xəstə ağırlaşmalarsız sağalıb.
Doza həddinin yüksək şəkildə aşılması olan digər bir halda da xəstə həyatda qalıb və sağalıb. Xəstə peroral 400 mq memantin qəbul etmişdi. Xəstə narahatlıq, psixoz, görmə hallüsinasiyaları, prokonvulsiv hal, yuxululuq, stupor və bayğınlıq kimi mərkəzi sinir sistemi əlamətlərini yaşamışdır.
Müalicəsi

Doza həddinin aşılması baş verərsə, müalicə simptomatik olmalıdır. İntoksikasiya və ya dozanı aşma halı üçün heç bir spesifik antidot mövcud deyil. Aktiv maddəni xaric etmək üçün müvafiq olaraq mədə boşluğunun yuyulması, karbo dərmanları (enterohepatik resirkulyasiyanın dayandırılması), sidiyin turşulaşdırılması, məcburi diurez kimi standart klinik prosedurlardan lazım olduğda istifadə edilməlidir.
Mərkəzi sinir sisteminin (MSS) oyanıqlığının ümumi simptom və əlamətləri müşahidə edilərsə, diqqətli simptomatik klinik müalicə haqqında düşünmək lazımdır.

Buraxılış forması
Meksia® 10 mq
Şəffaf PVX/PE/PVDX-AL folqa blisterdə. 14 örtüklü tablet, blisterdə. 2 blister (28 örtüklü tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.
25 örtüklü tablet, blisterdə. 2 blister (50 örtüklü tablet) və ya 4 blister (100 örtüklü tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.
Meksia® 20 mq
Şəffaf PVX/PE/PVDX-AL folqa blisterdə. 14 örtüklü tablet, blisterdə. 2 blister (28 örtüklü tablet) və ya 6 blister (84 örtüklü tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.
25 örtüklü tablet, blisterdə. 2 blister (50 örtüklü tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti
25 °C-dən aşağı temperaturda, orijinal qutusunda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti
3 il.
Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti
Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Sancaklar 81100 Düzce/Türkiye.

Lisenziya sahibi
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Ümraniye 34768 İstanbul/Türkiye.