

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 koloidal 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 çəhrayı 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*

Memantin tam biomənimsənilməsi təqribən 100 %-dir.  $T_{max}$  3-8 saatdır. Qidanın memantin sorulmasına təsiri barədə heç bir məlumat yoxdur.

##### *Paylanması*

Gündəlik 20 mq dozalarda memantin 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 beyini mayesi (OBM)/plazma orta nisbəti 0,52 hesablanmışdır. Paylanma həcmi 10 l/kq-a yaxındır. Memantin 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 <sup>14</sup>C-memantin dozasının orta hesabla 84 %-i 20 gün ərzində xaric olunmuşdur, dozanın 99 %-dən çoxu böyrəklər vasitəsilə xaric edilmişdir.

#### *Eliminasiyası*

Memantin 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<sup>2</sup> 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 memantin 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 memantin inhibə olunmasının  $k_i$ -qiymətinə ( $k_i$ = inhibə olunma sabiti) uyğun gəlir ki, bu da insan beyninin alın payı qabığına 0,5 mkmol təşkil edir.

### **İstifadəsinə göstərişlər**

Orta və ağır dərəcəli Alzheimer 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 sistemində (MSS) aid) daha tez-tez və ya daha aşkar şəkildə baş verə bilər. Sidiyin pH-nı artırma biləcəkdir 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*<sup>®</sup> 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**

*Memantin farmakoloji xüsusiyyətləri və təsir mexanizmindən asılı olaraq aşağıdakı qarşılıqlı təsirlər baş verə bilər*

- Təsir mexanizminə əsaslanaraq, memantin kimi NMDA antaqonistləri ilə kombinə olunmuş 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-antagonistlərinə 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 hidroxloriazid 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 nisbət (BNN) artdığının ayrı-ayrı hallarını göstərmişdir. Heç bir səbəb-nəticə əlaqəsinin qeydə alınmamasına baxmayaraq, paralel olaraq oral antikoagulyantlarla müalicə olunan xəstələrdə protrombin vaxtına və ya BNN dəqiq nəzarət etmək məsləhət görülür.

Gənc sağlam şəxslərdə təkdozal 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 memantin təsiri barədə heç bir klinik məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar bətdaxili 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*

Memantin 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 qidalandırmamalıdır.

## **Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**

Orta və ağır dərəcəli Alzheimer 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 Alzheimer 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 toleranqlıq 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 memantınla müalicəyə tab gətirdikcə müalicəni davam etdirmək olar. Müalicənin artıq fayda vermədiyi sübut olunduqda və ya xəstə memantınla müalicəyə artıq tab gətirmədikdə müalicənin dayandırılması barədə düşünülməlidir.

#### *Dozalanma*

##### *Böyükklər*

##### *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<sup>®</sup>-ni 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 memantin istifadəsinə aid heç bir məlumat yoxdur. Qaraciyər funksiyasının ağır çatışmazlığı olan xəstələrə Meksia<sup>®</sup>-nin 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 memantınla 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 ( $\geq 1/10$ ), tez-tez ( $\geq 1/100$ -dən  $< 1/10$ -ə qədər), bəzən ( $\geq 1/1000$ -dən  $< 1/100$ -ə qədər), nadir

( $\geq 1/10000$ -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<sup>1</sup>.

Məlum deyil: psixotik reaksiyalar<sup>2</sup>.

#### *Sinir sisteminin pozulmaları*

Tez-tez: başgicəllənmə.

Bəzən: anormal yerləş.

Çox nadir: bayılmalar.

#### *Kardioloji pozulmalar*

Bəzən: ürək çatışmazlığı.

#### *Damar pozulmaları*

Tez-tez: hipertoniya.

Bəzən: tromboflebit/tromboemboliya.

#### *Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və ortadivər orqanlar tərəfindən pozulmalar*

Tez-tez: tənəffüslik.

#### *Mədə-bağırsaq pozulmaları*

Tez-tez: qəbizlik.

Bəzən: qusma.

Məlum deyil: pankreatit<sup>2</sup>.

#### *Ümumi pozulmalar*

Tez-tez: baş ağrısı.

Bəzən: yorğunluq.

<sup>1</sup>Hallüsinasiyalar əsasən ağır Alzheimer xəstələrində müşahidə edilib.

<sup>2</sup>Post-marketing təcrübədə ayrı-ayrı hallar qeyd edilib.

Alzheimer xəstəliyi depressiya, intihar düşüncəsi və intiharla əlaqəli olub. Post-marketing təcrübədə bu hallar memantınla müalicə olunan xəstələrdə qeydə alınıb.

*Dərman qəbulu zamanı arzuolunmaz reaksiyalar yarandıqda həkiminizlə məsləhətləşin!*

### **Doza həddinin aşılması**

Klinik tədqiqatlardan və post-marketing 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 yerləşin 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 ağırlaşmasız 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 aŐılması baŐ verərsə, müalicə simptomatik olmalıdır. İntoksikasiya və ya dozanı aŐma halı   n heç bir spesifik antidot mövcud deyil. Aktiv maddəni xaric etmək   n müvafiq olaraq mədə boŐluĐunun yuyulması, karbo dərmanları (enterohepatik resirkulyasiyanın dayandırılması), sidiyin turŐulaŐdırılması, məcburi diurez kimi standart klinik prosedurlardan lazım olduĐda istifadə edilməlidir.

Mərkəzi sinir sisteminin (MSS) oyanıqlıĐının ümumi simptom v  əlamətləri m Őahid  edilərsə, diqqətli simptomatik klinik müalicə haqqında d Ő nmək lazımdır.

### **BuraxılıŐ forması**

#### ***Meksia® 10 mq***

Őeffaf PVX/PE/PVDX-AL folqa blisterdə. 14  rt kl  tablet, blisterdə. 2 blister (28  rt kl  tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaŐdırılır.

25  rt kl  tablet, blisterdə. 2 blister (50  rt kl  tablet) və ya 4 blister (100  rt kl  tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaŐdırılır.

#### ***Meksia® 20 mq***

Őeffaf PVX/PE/PVDX-AL folqa blisterdə. 14  rt kl  tablet, blisterdə. 2 blister (28  rt kl  tablet) və ya 6 blister (84  rt kl  tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaŐdırılır.

25  rt kl  tablet, blisterdə. 2 blister (50  rt kl  tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaŐdırılır.

### **Saxlanma Őəraiti**

25  C-dən aŐaĐı temperaturda, orijinal qutusunda v  uŐaqların  li çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

### **YararlılıĐ müddəti**

3 il.

YararlılıĐ müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

### **Aptekdən buraxılma Ő rti**

Resept əsasında buraxılır.

### **İstehsalçı**

NOBEL İLA  SANAYİİ VE TİCARET A.Ő.

Sancaklar 81100 D zce/Türkiye.

### **Lisənziya sahibi**

NOBEL İLA  SANAYİİ VE TİCARET A.Ő.

 mraniye 34768 İstanbul/Türkiye.