

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____ E.M.Ağayev

“ _____ ” _____ 2022-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

MARUKSA 10 mq; 20 mq örtüklü tabletlər
MARUXA®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Memantine

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 10 mq, 20 mq memantin hidroxlorid vardır.

Köməkçi maddələr: laktoza monohidrat, mikrokristallik sellüloza, susuz kolloidal silisium dioksid,
talk, maqnezium stearat;

Örtük: metakril turşusu – etilakrilat sopolimeri (1:1), talk, triasetin, simetikon emulsiyası.

Təsviri

Ağ rəngdə, iki tərəfdən qabarıq, bir tərəfində bölgü xətti olan, oval formada, örtüklü tabletlərdir (10 mq-lıq doza üçün).

Ağ rəngdə örtüklü, ikitərəfli qabarıq, oval formada tabletlərdir (20 mq-lıq doza üçün).

Farmakoterapevtik qrup

Demensiyanın müalicəsi üçün preparatlar. Demensiyanın müalicəsi üçün digər preparatlar. Memantin.

ATC kodu: N06DX01.

Farmakoloji xüsusiyyətlər

Farmakodinamikası

Memantin qlutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptorların qeyri-rəqabətli antaqonistidir, qlutamatergik neyrotransmissiyanı və neyrodegenerativ proseslərin proqressivləşməsini tormozlayır, neyromodullaşdırıcı təsir göstərir. Psixi aktivliyin normallaşmasına (yaddaşı və diqqətin cəmləşdirilməsi qabiliyyətini yaxşılaşdırır, yorğunluğu və depressiya simptomlarını azaldır və s.) və hərəkəi pozğunluqların korreksiyasına şərait yaradır.

Təsir mexanizmi

Simptomların təzahür olunmasında və neyrodegenerativ demensiyanın proqressivləşməsində qlutamatergik neyrotransmissiyanın pozulması, xüsusilə də NMDA reseptorların iştirakı ilə, mühüm rol oynayır. Memantin NMDA reseptorların potensial asılı, orta affinlikli qeyri-rəqabətli antaqonistidir. O, qlutamat neyronların disfunksiyasına gətirib çıxara bilən patoloji yüksəlmiş səviyyələrinin effektlərini tənzim edir.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Memantinin mütləq biotransformasiyası təxminən 100%-dir. Qan plazmasında preparatın maksimal qatılığa çatma müddəti (T_{max}) 3-8 saatdır.

Qida qəbulunun memantinin sorulmasına təsirinin əlamətləri yoxdur.

Paylanması

Memantinin 20 mq gündəlik dozası xeyli fərqi variasiyalarla yanaşı, qan plazmasında 70-150 nq/ml (0,5-1 mkmol) həddlərdə stabil qatılığını müəyyən edir. 5 mq-dan 30 mq-a qədər gündəlik doza qəbul etdikdə preparatın serebrospinal mayədə (SPM) və qan plazmasındakı miqdarının nisbəti 0,52-yə bərabərdir. Paylanma həcmi təxminən 10 l/kg-a bərabərdir. Memantinin təxminən 45%-i qan plazması zülalları ilə birləşir.

Biotransformasiyası

İnsanın orqanizmində memantinin təxminən 80%-i başlanğıc maddə kimi sirkulyasiya edir. Əsas metabolitlər – N-3,5-dimetil-qludantan, 4 və 6-hidroksimemantin və L-nitrozo-3,5-dimetil-adamantanın izomer qarışığıdır. Bu metabolitlərdən heç biri NMDA-ya münasibətdə antaqonistik aktivlik göstərmir. P450 sitoxromun *in vitro* kataliz olunan metabolizmdə iştirakı aşkar edilməmişdir. Dozanın orta hesabla 84%-i 20 gün ərzində xaric edilir, 99%-dən çoxu orqanizmdən sidik vasitəsilə xaric edilir.

Eliminasiyası

Memantinin $t_{1/2}$ yarımparçalanma dövrü 60-100 saat olmaqla, monoeksponensial asılılıq əyrisinə görə eliminasiya olunur. Böyrək funksiyaları normal olan xəstələrdə ümumi klirens 170 ml/dəq/1,73 m²-ə bərabərdir və ümumi böyrək klirensinin bir hissəsinə kanalçıq sekresiyası yolu ilə nail olunur. Böyrək mərhələsinə zülalların nəqliyyat kationları vasitəsilə baş verən kanalçıq reabsorbsiyası daxildir. Sidiyin qələvi reaksiyası şəraitində memantinin böyrək eliminasiyasının sürəti 7-9 dəfə azala bilər. Sidiyin qələviləşməsi pəhrizdə əhəmiyyətli dərəcədə baş verən dəyişikliklər nəticəsində, ət yeməkləri olan rasionun vegetarian pəhrizi ilə əvəz edilməsi və qələvi maddə vasitələrinin intensiv şəkildə qəbulu nəticəsində baş verə bilər.

Xəttilik

Dozaların 10-40 mq diapazonunda memantinin farmakokinetikası xətti xarakter daşıyır.

Farmakokinetik /farmakodinamik əlaqə

Memantinin gündə 20 mq dozası zamanı, serebrospinal mayenin miqdarının səviyyəsi memantinin k_i qiymətini müvafiq gəlir ki, bu da insanın baş beyninin frontal qabığı sahəsində 0,5 mkmol təşkil edir (k_i – inhibisiya konstantı).

İstifadəsinə göstərişlər

Orta və ağır formada Alzheymer xəstəliyindən əziyyət çəkən xəstələrin müalicəsi.

Əks göstərişlər

- Təsiredici maddəyə və preparatın istənilən komponentinə qarşı yüksək həssaslıq;
- hamiləlik və laktasiya dövrü;
- uşaqlar və 18 yaşa qədər yeniyetmələr;
- ağır qaraciyər çatışmazlığı.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Preparatı epilepsiyalı xəstələrə, anamnezində qıcolma epizodları olan xəstələrə, həmçinin epilepsiyanın inkişafının risk amilləri olan xəstələrə təyin edən zaman ehtiyatlı olmaq lazımdır. Amantadin, ketamin və ya deksmetorfan kimi N-metil-D-aspartat (NMDA) antaqonistlərin eyni vaxtda istifadəsi məsləhət görülmür. Bu birləşmələr reseptorların memantin kimi həmin sisteminə təsir göstərir, buna görə də əlavə effektlər (əsasən mərkəzi sinir sistemi (MSS) ilə bağlı olan) daha tez-tez baş verə bilər və daha güclü ola bilər.

Sidiyin pH göstəricisinin artmasına səbəb ola bilən bəzi amillər, xəstə üzərində hərtərəfli müşahidənin aparılmasını müəyyən edə bilər. Bu amillərə pəhrizin əhəmiyyətli dərəcədə dəyişilməsi, ət yeməkləri olan rasionun vegetarian pəhrizi ilə əvəz edilməsi və qələvi maddə

vasitələrinin intensiv şəkildə qəbulu daxildir. Bundan başqa, sidiyin pH-ı böyrək tubulyar asidozuna (BTA) görə və ya *Proteus bacteria* vasitəsilə törədilən sidik yollarının ağır infeksiyaları nəticəsində yüksələ bilər.

Əksər klinik tədqiqatlarda yaxın zamanlarda miokard infarktı, kompensasiya olunmamış durğunluq ürək çatışmazlığı (Nyu-York kardioloji assosiasiyasının təsnifatına uyğun olaraq III-IV dərəcələr) və ya nəzarət olunmayan arterial hipertenziya keçmiş xəstələr istisna edilmişlər. Müvafiq olaraq, yalnız məhdud sayda məlumatlar mövcuddur və bu cür xəstəlikləri olan xəstələr həkimin hərtərəfli müşahidəsi altında olmalıdırlar.

Maruksa preparatının tərkibində laktoza vardır. Nadir rast gəlinən qalaktozaya qarşı irsi dözümsüzlük, laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktozanın sorulma pozğunluğu olan xəstələr bu preparatı qəbul etmək tövsiyə olunmur.

Digər dərman vasitələr ilə qarşılıqlı təsiri

Memantinin təsir mexanizmi NMDA antaqonistlərin eyni vaxtda istifadəsi zamanı *L-dopa*, *dofaminergik aqonistlər* və *antixolinergik vasitələrin* effektlərinin güclənməsinin mümkünlüyünü ehtimal edir. *Barbituratların* və *neyroleptik vasitələrin* effektlərinin zəifləməsi mümkündür. Memantin və *spazmolitik vasitələr*, *dantrolen* və ya *baklofenin* eyni vaxtda qəbul edilməsi onların effektlərini dəyişdirə bilər ki, bu da dozalarda düzəlişlərin edilməsinin vacibliyini müəyyən edə bilər. Farmakotoksiki psixozun inkişaf riski nəticəsində memantin və *amantadini* eyni vaxtda qəbul etmək olmaz.

Hər iki birləşmə kimyəvi yolla NMDA antaqonistləri ilə bağlıdırlar. Bu qeyd olunanlar ketamin və dekstrometdən istifadəyə də aiddir. Dərc olunmuş bir hesabatda memantin və fenitoinin kombinasiyasının ehtimal olunan riski haqqında qeyd olunmuşdur.

Amantadinin istifadə etdiyi kation nəqliyyat sistemindən istifadə edən *simetidin*, *ranitidin*, *prokainamid*, *xinidin*, *xinin* və *nikotin* kimi digər aktiv maddələr də ola bilsin ki, memantinlə qarşılıqlı təsirdə olmaq və qan plazmasında bu preparatların qatılıqlarının yüksəlməsinin potensial riskini əmələ gətirmə qabiliyyətinə malikdirlər.

Memantin *hidroxlortiazid* və ya *onun istənilən kombinasiyası* ilə eyni vaxtda istifadəsi zamanı qan zərdabında hidroxlortiazidin qatılığının azalması mümkündür.

Marketinqdənsənə qədər tədqiqatlarda eyni vaxtda *varfarin* qəbul xəstələrdə beynəlxalq normallaşmış nisbət (BNN) tək-tək halları haqqında məlumat verilmişdir. Səbəb əlaqəsi müəyyən edilməsə də, eyni vaxtda peroral antikoagulyantlar qəbul edən xəstələrdə protrombin müddət və BNN üzərində diqqətlə monitorinqin aparılması lazımdır.

Memantin *qliburid/metformin* və ya *donepezillə* qarşılıqlı təsiri, həmçinin qalantaminin farmakokinetikasına təsiri aşkar edilməmişdir.

İn vitro şəraitlərdə memantin *SUP 1A2*, *2A6*, *2C9*, *2D6*, *2E1*, *3A*, *flavintərkibli monooksigenaza*, *epoksidhidrolaza* və ya *sulfationun inhibitoru* olmur.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik dövründə istifadə etdikdə memantinin təsiri haqqında klinik məlumatlar yoxdur. İnsan üçün potensial risk məlum deyil. Çox vacib hallar istisna olmaqla, hamiləlik dövründə memantindən istifadə edilməməlidir.

Memantin ana südünə daxil olub-olmaması məlum deyil, lakin bu, substansiyanın lipofilliyinə görə mümkündür. Memantin qəbul edən qadınlar uşaq əmizdirməməlidirlər.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Orta dərəcəli formadan ağır formaya qədər olan Alzheimer xəstəliyi nəqliyyat vasitələrini və digər mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinin idarə edilmə qabiliyyətini, adətən pisləşdirir. Bundan başqa, Maruksa nəqliyyat vasitələrini və ya digər mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə az və ya orta dərəcədə təsir göstərir, buna görə də ambulator xəstələri xüsusi ehtiyat tədbirlərə əməl edilməsinin vacibliyi haqqında xəbərdar etmək lazımdır.

İstifadə qaydası və dozası

Doza rejimi fərdi şəkildə müəyyən edilir. Müalicəni həkimin müşahidəsi altında minimal effektiv doza ilə başlamaq tövsiyə olunur. Terapiyaya yalnız xəstənin preparatı qəbul etməsinə müntəzəm şəkildə nəzarət edən qəyyumun olduqda başlamaq olar. Bu terapiyanı qəbul etdikdə vəziyyətin qiymətləndirilməsi prinsiplərinə uyğun olaraq müntəzəm şəkildə diaqnostika həyata keçirmək lazımdır. Müntəzəm şəkildə, daha yaxşı olardı ki, müalicəyə başladıqdan sonra 3 ay ərzində memantinə qarşı dozumluluğu və dozaları qiymətləndirmək lazımdır. Sonradan memantinin klinik effektini və xəstənin müalicəyə qarşı reaksiyasını qüvvədə olan klinik tövsiyələrə müvafiq olaraq müntəzəm şəkildə qiymətləndirmək lazımdır. Dəstəkləyici terapiyanı terapevtik effekt müsbət olaraq qalana və xəstənin memantin preparatına qarşı dozumluluğu yaxşı olana qədər davam etdirmək olar. Terapevtik effektin əlamətlərinin olmadığı hallarda və ya xəstənin müalicəyə qarşı dozumluluğu baş verdikdə memantinlə müalicənin dayandırılmasının mümkünlüyünü nəzərdən keçirmək lazımdır.

Maruksa preparatını gündə bir dəfə olmaqla hər gün eyni vaxtda qəbul etmək lazımdır. Plyonka örtüklü tabletləri yeməklə birlikdə və ya yemək qəbulundan asılı olmayaraq qəbul etmək olar.

Böyüklərə: başlanğıc doza – 5 mq/gün, ehtiyac olduqda dozanı hər həftə 5 mq artırmaq olar, dəstəkləyici doza 10-20 mq/gün-dür. Maksimal gündəlik doza 20 mq təşkil edir.

Doza sxemi:

1-ci həftə (1-7-ci günlər):

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

2-ci həftə (8-14-cü günlər):

Xəstə 7 gün ərzində 10 mq-lıq örtüklü bir tablet (başqa sözlə, 10 mq) qəbul etməlidir.

3-cü həftə (15-21-ci günlər):

Xəstə 7 gün ərzində 10 mq-lıq örtüklü bir tablet yarım (başqa sözlə, 15 mq) qəbul etməlidir.

4-cü həftədən başlayaraq:

Tövsiyə olunan dəstəkləyici doza gündə 20 mq təşkil edir.

Yaşlı xəstələr

65 yaşdan böyük xəstələr üçün tövsiyə olunan doza, yuxarıda göstəriləni kimi, gündə 20 mq (gündə bir dəfə 10 mq-lıq 2 tablet və ya 20 mq-lıq bir tablet) təşkil edir.

Uşaqlar

Preparatın təhlükəsizliyi və effektivliyi haqqında məlumatların olmaması ilə əlaqədar olaraq, Maruksa preparatını uşaq və yeniyetmələrin qəbul etməsi tövsiyə olunmur.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələr

Böyrək funksiyaları yüngül dərəcədə pozulmuş xəstələr üçün (kreatinin klirensi (KK) 50-80 ml/dəq) dozada düzəlişlərin edilməsi tələb olunmur. Böyrək funksiyaları orta dərəcədə pozulmuş xəstələrə (kreatinin klirensi (KK) 30-49 ml/dəq) 10 mq gündəlik doza qəbul etmək tövsiyə olunur. Əgər preparata qarşı dozumluluk yaxşı olarsa, müalicənin 7-ci günündən sonra dozanı standart sxemə görə 20 mq/gün-ə qədər artırmaq olar. Böyrək funksiyaları ağır dərəcədə pozulmuş xəstələrə (kreatinin klirensi (KK) 5-29 ml/dəq) 10 mq gündəlik dozanın qəbul edilməsi tövsiyə olunur.

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr

Qaraciyər funksiyaları yüngül və ya orta dərəcədə pozulmuş xəstələr üçün (Çayld-Pyu təsnifatına görə A və B sinifləri) dozada düzəlişlərin edilməsi tələb olunmur. Qaraciyər funksiyaları ağır dərəcədə pozulmuş xəstələrdə memantindən istifadə haqqında məlumatlar yoxdur. Qaraciyər funksiyaları ağır dərəcədə pozulmuş xəstələrdə Maruksa preparatından istifadə etmək tövsiyə olunmur.

Əlavə təsirləri

Tez-tez ($\geq 1/100$, $<1/10$):

- preparata qarşı hiperhəssaslıq
- başgicəllənmə, baş ağrısı, yuxululuq, tarazlığın pozulması
- arterial hipertenziya

- təngnəfəslik
- qəbizlik
- qaraciyərin funksional sınaq göstəricilərinin yüksəlməsi

Bəzən ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):

- göbələk infeksiyaları
- huşun dumanlanması, narahatçılıq, oyanıqlığın artması, yuxusuzluq, yorğunluq, hallüsinasiyalar (hallüsinasiyalar, əsasən Alzheimer xəstəliyinin ağır gedişi olan xəstələrdə müşahidə edilmişdir)
- yerişin pozulması
- gözdaxili təzyiqin artması
- ürək çatışmazlığı, venoz trombozlar/tromboemboliyalar
- qusma

Çox nadir hallarda ($< 1/10000$):

- qıcolma tutmaları

Tezliyi məlum deyil (mövcud məlumatlara əsasən təyin etmək mümkün deyil):

- psixotik Alzheimer reaksiyaları
- pankreatit
- hepatit

Doza həddinin aşılması

Klinik tədqiqatlarda və marketinqdənsonrakı təcrübədə doza həddinin aşılması haqqında məlumatlar məhduddur.

Simptomlar: doza həddinin xeyli dərəcədə (3 gün ərzində müvafiq olaraq 200 və 105 mq/gün) yorğunluq, zəiflik və/ və ya diareya simptomları ilə təzahür olunmuş və ya simptomuz gedişə malik olmuşdur. 140 mq-a qədər və ya müəyyən olunmamış doza həddinin aşılması zamanı xəstələrdə mərkəzi sinir sistemində pozğunluqlar (huşun dumanlanması, yuxululuq, hipersomniya, vertiqo, oyanıcılıq, aqressiya, hallüsinasiyalar, yerişin pozulması) və/və ya mədə-bağırsaq traktında pozğunluqlar (qusma və diareya) qeyd olunmuşdur.

Mərkəzi sinir sisteminə təsir göstərən əlavə effektlərin meydana çıxdığı (10 gün ərzində koma, sonra isə diplopiya və oyanma) doza həddinin aşılmasının ən ağır halında xəstə 2000 mq memantinin peroral qəbulundan sonra sağ qalmışdır.

Daxilə 400 mq memantin qəbul etdikdən sonra mərkəzi sinir sisteminin pozulması simptomları, məsələn narahatçılıq, psixoz, görmə hallüsinasiyaları, qıcolmaönu vəziyyət, yuxululuq, stupor və huşsuz vəziyyət qeyd olunmuşdur.

Müalicə: simptomatikdir. Spesifik antidotu yoxdur. Təsiredici maddəni xaric etmək üçün lazım gəldikdə standart klinik proseduralardan, məsələn mədənin yuyulması, aktivləşmiş kömürün qəbul edilməsi (bağırsaq-qaraciyər resirkulyasiyasının təsirinin dayandırılması), sidiyin reaksiyasının turşuluğunun artırılması, gücləndirilmiş diurezdən istifadə etmək lazımdır.

MSS-nin həddən artıq stimulyasiyasının əlamət və simptomları meydana çıxdıqda müalicə tədbirlərini ehtiyatla həyata keçirmək lazımdır.

Buraxılış forması

14 tablet, blisterdə. 2 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən yüksək olmayan temperaturda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

5 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA, d.d., Novo mesto, Sloveniya.

Šmarjeska c. 6,8501 Novo mesto, Slovenia.

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.