

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEXİA XR tedaviye başlama paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

MEXİA XR tedaviye başlama paketi içeriğinde bulunan,

MEXİA XR 7 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül, 7 mg memantin HCl içerir.
MEXİA XR 14 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül, 14 mg memantin HCl içerir.
MEXİA XR 21 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül, 21 mg memantin HCl içerir.
MEXİA XR 28 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül, 28 mg memantin HCl içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

MEXİA XR 7 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül: Beyaz opak kapak - beyaz opak gövde No:4 sert jelatin kapsüldür.
MEXİA XR 14 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül: Mavi opak kapak - beyaz opak gövde No:4 sert jelatin kapsüldür.
MEXİA XR 21 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül: Koyu mavi opak kapak- koyu mavi opak gövde, No: 4 sert jelatin kapsüldür.
MEXİA XR 28 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül: Koyu mavi opak kapak - beyaz opak gövde No:3 sert jelatin kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MEXİA XR tedaviye başlama paketi, orta ve şiddetli Alzheimer tipi demans tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda yapılmalıdır. Memantin tolere edilmesi ve dozlaması, tercihen tedavi başlangıcından sonraki üç ay içinde düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Sonrasında, memantin sağladığı klinik yarar ve hastanın tedaviye toleransı güncel klinik rehberler doğrultusunda düzenli olarak

değerlendirilmelidir. Terapötik fayda olumlu olduğu ve hasta memantini iyi tolere ettiği sürece, idame tedavisine devam edilebilir. Terapötik etkinin artık olmadığına dair bir kanıt varlığında veya hasta tedaviyi tolere etmiyorsa memantinin bırakılması düşünülmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Maksimum günlük doz 28 mg'dır. Yan etki riskini azaltmak için, idame dozu ilk üç hafta boyunca, haftada 7 mg'lık artışlarla şu şekilde yapılmalıdır:

1. Hafta (1-7 gün):

Tedaviye 7 mg'lık günlük dozla başlanır (1 adet MEXİA XR 7 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül) ve bir hafta devam edilir.

2. Hafta (8-14 gün):

İkinci hafta günde bir defa 14 mg (1 adet MEXİA XR 14 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül) kullanılır.

3. Hafta (15-21 gün):

Üçüncü hafta günde bir defa 21 mg (1 adet MEXİA XR 21 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül) kullanılır.

4. Hafta:

Dördüncü haftadan itibaren tedaviye, günde bir defa 28 mg (1 adet MEXİA XR 28 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül) idame dozu ile devam edilir.

İdame dozu:

Önerilen günlük idame dozu 28 mg'dır.

Uygulama şekli:

MEXİA XR, ağızdan kullanım içindir. Yemek ile birlikte veya yemekten ayrı olarak alınabilir. MEXİA XR kapsüller bütün olarak alınabilir ya da açılıp elma püresi üzerine serpilerek yutulabilir. Kapsül içeriğinin tamamı alınmalıdır; doz bölünmemelidir.

Yukarıda tarif edilen şekilde açıldığı ve elma püresi üzerine serpiştiği durumlar haricinde, MEXİA XR bütün olarak yutulmalıdır. MEXİA XR kapsüller bölünmemelidir, çiğnenmemelidir ya da ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette renal bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Şiddetli renal bozukluğu (Cockroft-Gault eşitliğine göre kreatinin klerensi 5 – 29 mL/dakika) olan hastalarda, önerilen idame dozu (ve önerilen en yüksek doz) 14 mg/gün'dür.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child- Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımına

ilişkin veri mevcut değildir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Memantin 18 yaş altı çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlik ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle kullanılması tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Alzheimer hastalığı olan kişilerin çoğunluğu 65 yaşında veya daha yaşlıdır. Memantin HCl uzatılmış salım klinik çalışmasında, hastaların ortalama yaşı yaklaşık 77 idi; hastaların %91'inden fazla 65 yaş ve üstünde idi, %67'si 75 yaş ve üstünde idi ve %14'ü 85 yaş ve üstünde idi. Klinik denemeler bölümünde sunulan etkililik ve güvenlik verileri hastalardan elde edildi. ≥ 65 yaş ve < 65 yaş hasta grupları tarafından rapor edilen advers reaksiyonların çoğunda klinik açıdan anlamlı farklılıklar yoktu.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etken madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Epilepsisi, geçmişinde konvülsiyon öyküsü veya epilepsiyeye eğilimi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Amantadin, ketamin veya deksmetorfan gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkilerin (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha kuvvetli görülmesine sebep olabilir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyetine geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

Birçok klinik çalışmada yakın tarihte miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) endeks III-IV) olan veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin'in farmakolojik etkileri ve etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşimler oluşabilir:

- Memantin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir.
- Memantin kullanımı, barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve deksmetorfan için de geçerli olabilir. Memantin ve fenitoin'in kombine kullanımına ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyonik nakil sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma izlenmesi muhtemeldir.
- İdrar pH'ını değiştiren ilaçlar (karbonik anhidraz inhibitörleri, sodyum bikarbonat gibi) ile birlikte kullanıldığında memantin klerensi azalabilir, memantin birikimi artabilir ve advers etkilerde artış görülebilir.
- Memantin kısmen tübüler sekresyon ile elimine edildiğinden, hidroklorotiazid (HCTZ), triamteren (TA), metformin, simetidin, ranitidin, kinidin ve nikotin dahil aynı renal katyonik sistemi kullanan ilaçların birlikte uygulanması potansiyel olarak her iki maddenin plazma düzeylerinin değişmesine yol açabilir. Ancak, memantin ve HCTZ/TA'nın birlikte uygulanması, memantin ya da TA'nın biyoyararlanımını değiştirmedir ve HCTZ'nin biyoyararlanımı %20 oranında azaldı. Ek olarak, memantin ile antihiperглиsemik ilaç (glibürid ve metformin HCl karışımı) memantin, metformin ve glibüridin farmakokinetiklerini etkilemedi. Ayrıca, memantin antihiperглиsemik ilacın serum glukozu düşürücü etkisini değiştirmedir, bu durum, bir farmakodinamik etkileşim olmadığını göstermektedir.

Pazarlama sonrası dönemde, memantin ile birlikte varfarin tedavisi gören hastalarda, izole vakalarda uluslararası normalize edilmiş oranlarda artışlar bildirilmiştir. Herhangi bir nedensel ilişki bildirilmemesine rağmen, oral antikoagulanlarla birlikte kullanım sırasında, protrombin zamanı veya INR takibi önerilir.

Genç sağlıklı gönüllülerdeki tek doz farmakokinetik çalışmalarında, memantin ile glibürit/metformin veya donepezil arasında hiçbir ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

Genç sağlıklı gönüllülerdeki klinik çalışmada, memantin galantamin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Memantin; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monoksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonunu *in vitro* olarak inhibe etmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Memantin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

MEXİA XR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Organogenez döneminde hamile sıçanlara ve hamile tavşanlara oral yoldan verilen memantin, test edilen dozlara kadar (mg/m^2 temelinde maksimum önerilen insan dozunun [MRHD]), sırasıyla, 6 ve 21 katı olan, sıçanlarda $18 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ve tavşanlarda $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$) teratojenik değildi.

Hafif maternal toksisite, yavru ağırlıklarında azalma ve kemikleşmemiş servikal omur insidansında artış, sıçanlara çiftleşme öncesinde başlanan doğum sonrası periyotta verilmeye devam edilen bir çalışmada $18 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ oral dozunda görüldü. Hafif maternal toksisite ve yavru ağırlıklarında azalma, ayrıca, sıçanların gestasyon gün 15'te başlanarak doğum sonrası periyot boyunca tedavi edildiği bir çalışmada da görüldü. Bu etkiler için etki görülmeyen doz $6 \text{ mg}/\text{kg}$, bu, mg/m^2 temelinde MRHD'nin iki katıdır.

Laktasyon dönemi

Memantin'in insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MEXİA XR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MEXİA XR tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Memantin'in üreme üzerine herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Sıçanlarda insanlardaki maruz kalma limitlerine eşit ya da biraz daha fazla olan maruz kalma limitlerinde fetal büyümede azalma bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olabilir. Buna ilave olarak, memantin'in araba ve

makine kullanma yeteneğine az veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle hastaların, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Memantin XR, Alzheimer tipi orta ila şiddetli demansı olan toplam 676 hastanın 24 haftaya kadar süren bir tedavi periyodunda tedavi edildiği bir çift kör plasebo kontrollü denemede değerlendirildi (341 hasta memantin XR 28 mg/gün dozu ile tedavi edildi ve 335 hasta plasebo ile tedavi edildi).

Klinik denemeler büyük ölçüde değişen koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik denemelerinde gözlemlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik denemelerindeki oranlar ile doğrudan karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

Tedavinin Kesilmesine Yol Açan Advers Reaksiyonlar

Plasebo kontrollü memantin XR klinik denemesinde, memantin XR grubunda ve plasebo grubunda advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kesen hastaların oranı, sırasıyla, %10 ve %6 idi. Memantin XR grubunda tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon %1,5 oranı ile baş dönmesi idi.

En Yaygın Advers Reaksiyonlar

Kontrollü klinik denemede, memantin XR uygulanan hastalarda görülen, memantin XR grubunda en az %5 oranında ve plaseboya göre daha yüksek sıklıkta meydana gelen advers reaksiyonlar olarak tanımlanan, en yaygın gözlemlenen advers reaksiyonlar, baş ağrısı, ishal ve baş dönmesi idi.

Aşağıdaki tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantin klinik çalışmalarından ve pazara girişinden itibaren toplanmıştır.

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Grip

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: İlaça karşı hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete, depresyon, agresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali

Çok seyrek: Nöbetler

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Diyare, kabızlık, karın ağrısı, kusma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Kilo artışı

Pazarlama sonrası bildirilen advers etkiler**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Agranülositoz, lökopeni (nötropeni dahil), pansitopeni, trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Konjestif kardiyak yetmezlik

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Stevens Johnson sendromu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Akut renal bozukluk (kreatinin artışı ve renal yetmezlik dahil)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik denemelerde ve dünya çapındaki pazarlama deneyiminde memantinin diğer formülasyonları ile, tek başına ya da diğer ilaçlar ve/veya alkol ile kombine doz aşımına eşlik eden bulgu ve belirtiler, ajitasyon, asteni, bradikardi, konfüzyon, koma, baş dönmesi, EKG

değişiklikleri, kan basıncında artış, letarji, bilinç kaybı, psikoz, huzursuzluk, harekette yavaşlama, somnolans, stupor, dengesiz yürüme, görsel halüsinasyonlar, vertigo, kusma ve güçsüzlüğü içermektedir. Memantinün dünya çapında bilinen en yüksek miktardaki alımı, memantini belirtilmemiş antidiyabetik ilaçlar ile birlikte alan bir kişide 2 gram idi. Bu kişide koma, diplopi ve ajitasyon meydana geldi ancak kişi sonunda iyileşti.

Bir memantin XR klinik denemesine katılan bir hasta, kasıtsız olarak 31 gün süreyle günde 112 mg memantin aldı ve serum ürik asit ile serum alkalen fosfataz seviyesinde yükselme ve trombosit sayımında düşüş deneyimledi.

Memantin ile fatal sonuç çok seyrek rapor edildi ve memantin ile ilişkisi belirsizdi.

Doz aşımı yönetimi stratejileri sürekli olarak geliştiğinden, herhangi bir ilaç ile doz aşımının yönetimi için en son önerileri tayin etmek üzere bir zehir kontrol merkezi ile iletişim kurulması önerilir. Butün doz aşımı olgularında olduğu gibi, genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Memantinün eliminasyonu idrarın asitlendirilmesi suretiyle önemli oranda artırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer anti-demans ilaçları

ATC kodu: N06DX01

Memantin, oral olarak aktif bir NMDA reseptör antagonistidir.

Merkezi sinir sistemi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin eksitator amino asit glutamat tarafından sürekli olarak uyarılmasının, Alzheimer hastalığının semptomatolojisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Memantinün, terapötik etkisini, NMDA reseptörü tarafından çalıştırılan katyon kanallarına tercihli olarak bağlanan düşük ila orta afiniteye yarışmasız (açık kanallı) NMDA reseptör antagonisti etkisi aracılığı ile gösterdiği iddia edilmektedir. Memantinün Alzheimer hastalığı olan hastalarda nörodejenerasyonu önlediğine veya yavaşlattığına dair herhangi bir kanıt yoktur.

Memantin GABA, benzodiazepin, dopamin, adrenerjik, histamin ve glisin reseptörleri ve voltaj-bağımlı Ca²⁺, Na⁺ veya K⁺ kanalları için düşük ila ihmal edilebilir düzeyde afinite göstermiştir. Memantin, ayrıca, 5HT₃ reseptöründe, NMDA reseptörü için olana benzer potence antagonistik etkiler göstermiştir ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini potence altında biri ila onda biri ile bloke etmiştir.

In vitro çalışmalar memantinün asetilkolinesterazın donepezil, galantamin veya takrin tarafından reversibl inhibisyonunu etkilemediğini göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Memantin oral uygulamanın ardından iyi bir şekilde emilir ve terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir. Ağırlıklı olarak değişmeden idrarda atılır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 60-80 saattir. 28 mg günde bir defa memantin XR ile günde iki defa 10 mg memantini karşılaştıran bir çalışmada, C_{maks} ve EAA_{0-24} değerleri XR rejimi için, sırasıyla, %48 ve %33 daha yüksek idi.

Emilim:

Memantin XR'ın çoklu doz uygulamasının ardından, memantin pik konsantrasyonları dozdan yaklaşık 9-12 saat sonra meydana gelir. Kapsül bütün olarak alındığında ya da içeriği elma püresi üzerine serpiştirildiğinde memantin XR'ın emilimde bir değişiklik yoktur.

İlacın yemek ile birlikte ya da boş mide ile alınması durumunda, memantin XR için C_{maks} veya EAA değerlerine göre memantin maruziyetinde bir farklılık yoktur. Ancak, pik plazma konsantrasyonları, yemek ile uygulama sonrasındaki yaklaşık 18 saate karşı, boş mide ile uygulamada yaklaşık 25 saat sonra gerçekleşmektedir.

Dağılım:

Memantinin ortalama dağılım hacmi 9-11 L/kg'dir ve plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%45).

Biyotransformasyon:

Memantin kısmi hepatik metabolizmaya uğrar. Hepatik mikrozomal CYP450 enzim sistemi memantinin metabolizmasında önemli bir rol oynamaz.

Eliminasyon:

Memantin, ağırlıklı olarak idrarda değişmeden atılır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 60-80 saattir. Uygulanan ilacın yaklaşık %48'i idrarda değişmeden atılır; kalanı başlıca üç polar metabolite dönüştürülür, bu metabolitler minimal NMDA reseptör antagonistik aktiviteye sahiptir: N-glukuronid konjugatı, 6-hidroksi memantin ve 1-nitrozo-deamin memantin. Uygulanan dozun toplam %74'ü ana ilaç ile N-glukuronid konjugatının toplamı olarak atılır. Renal klerens pH bağımlı tübüler yeniden absorpsiyon tarafından yönlendirilen aktif tübüler sekresyonu içerir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'lık dozlarda doğrusal farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Memantinin genç ve yaşlı deneklerdeki farmakokinetiği benzerdir.

Cinsiyet:

Memantin HCl 20 mg günlük çoklu doz uygulamasının ardından, dişilerde erkeklere göre yaklaşık %45 oranında daha yüksek maruziyet meydana geldi, ancak vücut ağırlığı ağırlığı dikkate alındığında bir farklılık yoktu.

Renal Bozukluk:

Memantin farmakokinetiği 20 mg memantin HCl'nin hafif renal bozukluğu (kreatinin klerensi, CLcr, > 50 – 80 mL/dakika) olan 8 deneğe, orta şiddette renal bozukluğu (CLcr 30 – 49 mL/dakika) olan 8 deneğe, şiddetli renal bozukluğu (CLcr 5 – 29 mL/dakika) olan 7 deneğe ve renal bozukluğu olan deneklere yaş, kilo ve cinsiyet açısından mümkün olan en yakın şekilde eşleştirilen 8 sağlıklı deneğe (CLcr > 80 mL/dakika) oral uygulamasının ardından değerlendirildi. Ortalama EAA_{0-∞} hafif, orta şiddette ve şiddetli renal bozukluğu olarak deneklerde, sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında, sırasıyla, %4, %60 ve %115 arttı. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü hafif, orta şiddette ve şiddetli renal bozukluğu olarak deneklerde, sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında, sırasıyla, %18, %41 ve %95 arttı.

Hepatik Bozukluk:

Memantin farmakokinetiği, 20 mg'lık tek oral dozlarının orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh Sınıfı B, skor 7-9) olan 8 deneğe hepatik bozukluğu olan deneklere yaş, cinsiyet ve kilo açısından mümkün olan en yakın şekilde eşleştirilen 8 sağlıklı deneğe ardından değerlendirildi. Memantin maruziyetinde, orta şiddette hepatik bozukluğu olan deneklerde, sağlıklı deneklere kıyasla bir değişiklik yoktu (C_{maks} ve EAA değerlerine göre). Ancak, terminal eliminasyon yarılanma ömrü, orta şiddette hepatik bozukluğu olan deneklerde, sağlıklı deneklere kıyasla yaklaşık %16 arttı.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Günlük kullanılan 20 mg memantin dozunun, beyin omurilik sıvısı (CSF) seviyeleri, insan frontal kortekste 0.5 µmol olan memantin k_i değerini (k_i: inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelerdeki 113 haftalık bir oral çalışmada, 40 mg/kg/gün'e (mg/m² temelinde maksimum önerilen insan dozunun [MRHD] 7 katı) kadar olan dozlarda karsinojenite kanıtı yoktu. Ayrıca, 71 hafta 40 mg/kg/gün'e kadar ve ardından 128 hafta boyunca 20 mg/kg/gün olan dozlarda oral olarak doz uygulanan sıçanlarda (mg/m² temelinde, temelinde MRHD'nin, sırasıyla, 14 ve 7 katı) karsinojenite kanıtı yoktu.

Memantin *in vitro* *S. typhimurium* veya *E. coli* revers mutasyon analizinde, insan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal aberrasyon testinde, sıçanlarda kromozm hasarı için *in vivositogenetik* analizde ve *in vivo* fare mikronükleus analizinde genotoksik potansiyel kanıtı doğurmadı. Sonuçlar Çin hamsteri V79 hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* gen mutasyonu analizinde belirsiz idi.

Dişilerde çiftleşmeden 14 gün öncesinden başlanarak gestasyon ve laktasyon boyunca, veya erkeklerde çiftleşmeden 60 gün önce başlanarak 18 mg/kg/gün'e (mg/m² temelinde MRHD'nin 6 katı) kadar oral yoldan uygulanan sıçanlarda fertilitede veya üreme performansında bozukluk görülmedi.

Memantin sıçanlarda, posterior singülat ve retrosplenyal neokortekler kortikal katmanlar III ve IV'te multipolar ve piramidal hücrelerde diğer NMDA reseptör antagonistleri uygulanan kemirgenlerde meydana geldiği bilinenlere benzer nöronal lezyonlar (vakuolasyon ve nekroz) indükledi. Lezyonlar tek doz memantin ardından görüldü. Sıçanlara 14 gün boyunca günlük oral memantin dozlarının verildiği bir çalışmada, nöronal nekroz için etki görülmeyen doz, mg/m² temelinde maksimum önerilen insan dozunun (28 mg/gün'lük MRHD) 4 katı idi.

Dişi sıçanlardaki akut ve tekrarlı doz nörotoksisite çalışmalarında, memantin ve donepezilin kombine oral uygulaması nörodejenerasyon insidansı, şiddeti ve dağılımda tak başına memantine göre artışa yol açtı. Kombinasyonun etki görülme-yen düzeyleri klinik açıdan önemli plazma memantin ve donepezil maruziyetleri ilişkili idi.

Bu bulguların insanlardaki önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

MEXİA XR 7 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül:

Nötr Pellet (710-850 µm)

Povidone K90

Talk

Surelease Etil Selüloz Dispersiyon Tip B (%25'lik)

Film Kaplama Materyali No:73 (Opadry YS-1-7006) (Hidroksipropil metilselüloz, makrogol)

Boyar madde olarak, kapsül gövdesi titanyum dioksit; kapsül kapağı titanyum dioksit içerir.

MEXİA XR 14 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül:

Nötr Pellet (710-850 µm)

Povidone K90

Talk

Surelease Etil Selüloz Dispersiyon Tip B (%25'lik)

Film Kaplama Materyali No:73 (Opadry YS-1-7006) (Hidroksipropil metilselüloz, makrogol)

Boyar madde olarak, kapsül gövdesi titanyum dioksit; kapsül kapağı FD&C Blue 2/

Indigotine, siyah demiroksit, FD&C Red 3/ Eritrosin ve titanyum dioksit içerir.

MEXİA XR 21 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül:

Nötr Pellet (710-850 µm)

Povidone K90

Talk

Surelease Etil Selüloz Dispersiyon Tip B (%25'lik)

Film Kaplama Materyali No:73 (Opadry YS-1-7006) (Hidroksipropil metilselüloz, makrogol)

Boyar madde olarak, kapsül gövdesi FD&C Blue 2/ Indigotine ve titanyum dioksit; kapsül

kapağı FD&C Blue 2/ Indigotine ve titanyum dioksit içerir.

MEXİA XR 28 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül:

Nötr Pellet (710-850 µm)

Povidone K90

Talk

Surelease Etil Selüloz Dispersiyon Tip B (%25'lik)

Film Kaplama Materyali No:73 (Opadry YS-1-7006) (Hidroksipropil metilselüloz, makrogol)

Boyar madde olarak, kapsül gövdesi titanyum dioksit; kapsül kapağı indigotine - FD&C Blue

2 ve titanyum dioksit içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC-PE-PVDC Folyo / Al Folyo

Kutuda;

7 adet MEXİA XR 7 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül,
7 adet MEXİA XR 14 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül,
7 adet MEXİA XR 21 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül,
7 adet MEXİA XR 28 mg Uzatılmış Salınlı Mikropellet Kapsül,

olmak üzere 28 kapsüllük ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mahallesi Dr. Adnan Büyükdeniz Caddesi No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: 0 216 633 00 00
Fax: 0 216 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2016/902

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ