

## ALZANT 10 mg/g ORAL DAMLA

### FORMÜLÜ:

Her 1 g'ında; 8,31 mg memantine eşdeğer 10 mg memantin hidroklorür, koruyucu olarak potasyum sorbat ve tatlandırıcı olarak sorbitol içermektedir.

### FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

#### Farmakodinamik Özellikleri:

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun nörodejeneratif demanslarda semptomların belirmesi ve de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

Memantin; hızlı, voltaja oldukça bağlı ve kompetitif olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir.

Demanslı hastaların beyinde uzayarak artmış olan glutamat seviyeleri;  $Mg^{2+}$  iyonlarının voltaja bağlı NMDA reseptörlerini bloke etmelerine zorlaştırır,  $Ca^{2+}$  iyonlarının hücre içine sürekli akışına sebep olur ve böylece nöronal dejenerasyona yol açar. Yapılan çalışmalar; memantin NMDA reseptörlerine  $Mg^{2+}$  iyonlarına göre daha etkin bağlandığını ve böylece,  $Ca^{2+}$  iyonlarının NMDA kanalından akışını etkin olarak bloke ederken sinaptik salınan glutamatın yüksek konsantrasyonlarıyla kanalların geçici fizyolojik aktivasyonunu muhafaza ettiğini göstermektedir.

Glutamaterjik transmisyonda düzensizliklere ait hayvan modellerinde, memantin hem öğrenmeyi arttırdığı hem de klinik kullanımda görülenlere benzer plazma seviyelerine ulaşan dozlarda nörodejenerasyonu önlediği gösterilmiştir. Bu bulgu memantin Alzheimer tipi demansta etkisini açıklamaktadır.

Demansın ileri evrelerinde, NMDA reseptörü bulunan nöronların kaybı sebebiyle glutamaterjik transmisyonda işlevsel eksiklik oluşur.

Alzheimer hastalarını (Mini Mental Durum Muayenesi (MMDM) başlangıç toplam skorları 3-14 olan ) içeren popülasyonla yapılan klinik çalışmalarda, memantin 6 aylık tedavi süresinde plaseboya göre yararlı etkileri görülmüştür.

#### Farmakokinetik Özellikleri:

Memantin oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna 3-8 saatte ulaşır ve yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir.

Gönüllülerde yapılan çalışmalar, 10-40 mg'lık dozlarda doğrusal farmakokinetik sergilediğini göstermiştir.

Günlük 20 mg memantin uygulaması sonucunda 70-150 ng/mL (0,5-1 µmol) arasında değişen ve kişiden kişiye büyük değişim gösteren kararlı kan konsantrasyonları elde edilir. 5-30 mg'lık günlük dozlar ile ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS) / serum oranı 0,52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L/kg'dır. Memantin %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Dolaşımdaki memantin %80'i ana bileşik biçimindedir. İnsanlardaki ana metabolitler N-3,5- dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA-antagonisti aktivitesi yoktur. Sitokrom P450'nin dahil olduğu bir metabolizma in vitro olarak tespit edilmemiştir.

Oral yoldan alınan <sup>14</sup>C-memantin ile ilgili yapılan bir çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere, uygulanan dozun ortalama %84'ünün 20 gün içinde atıldığı görülmüştür.

Memantin terminal yarı ömrü (t<sub>1/2</sub>) 60-100 saattir ve monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens (Cl<sub>tot</sub>) 170 mL/dak/1,73m<sup>2</sup> dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile elde edilmiştir.

Renal klerens, muhtemelen katyon taşıyıcıları aracılığıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantin renal eliminasyon oranı alkalik idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir. İdrar alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması ile oluşabilir.

### **ENDİKASYONLARI:**

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.

### **KONTRENDİKASYONLARI:**

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

### **UYARILAR/ÖNLEMLER:**

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 9 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> den az) veri mevcut olmadığından tedavi önerilmez.

Farmakolojik değerlendirmeler ve münferit vaka raporlarına dayanarak, epilepsisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkilerin (özellikle santral sinir sistemi ile ilgili olanlar) daha sık ya da daha kuvvetli görülmesine sebep olabilir.

İdrar pH'ını yükselten faktörler hastanın dikkatli izlenmesini gerektirebilir. Bu faktörler arasında diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyete geçiş) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sayılabilir. İdrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya Proteus türü bakterilerin neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yüksek olabilir.

Birçok klinik çalışmada yakın tarihte geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYKC) endeks III-IV) ve kontrol edilmemiş hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlemlerde bulundurulmalıdır.

### **Hamilelik ve emzirme döneminde kullanım:**

#### **Gebelik kategorisi: B**

Memantin gebelik kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, insanlarda kullanılan düzeylere eşit veya biraz daha yüksek düzeyde uygulamaların rahim içi büyümede azalma potansiyeline işaret etmektedir. İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. Memantin kesinlikle gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Memantin insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile geçmesi muhtemeldir. Memantin kullanan kadınlar emzirmemelidir.

### **Pediyatrik kullanım**

Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır.

#### **Araba veya diğer makineleri kullanma yeteneğine etkileri:**

Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansını ve makine kullanma yeteneğini düşürür. Buna ilave olarak, memantin reaktiviteyi değiştirebilir. Bu nedenle ayakta tedavi gören hastaların, araba veya makine kullanma konusunda dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

### **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:**

Demansda yapılan klinik çalışmalarda, advers etkilere ilişkin toplam sıklık oranı plasebodan farklılık göstermemiş olup, bu advers etkilerin genellikle hafif veya orta dereceli olduğu gözlenmiştir.

Aşağıdaki tabloda, demans gösteren hasta popülasyonunda neden ilişkisinden bağımsız olarak en çok gözlenen (memantin için >%4) yan etkiler verilmektedir.

Yan Etki	Memantin	Plasebo
Ajitasyon	(% 9.0)	(% 17.4)
Sakarlık yaralanması	(% 6.7)	(% 6.9)
İdrar kaçırma	( % 5.7)	(% 7.3)
İshal	(%5.4)	(% 4.9)
Uykusuzluk	(%5.4)	(% 4.9)
Baş dönmesi	(%5.0)	(% 2.8)
Baş ağrısı	(%5.0)	(% 3.1)
Halüsinasyon	(%5.0)	(% 2.1)
Düşme	(%4.7)	(% 4.9)
Kabızlık	(%4.0)	(% 4.5)
Öksürük	(%4.0)	(%5,9)

Memantin ve plasebo alan hastalarda sık görülen (%1-10 ve plaseboya oranla daha sık) yan etkiler sırasıyla şunlardır: halüsinasyonlar (%2,0 / %0,7), baş dönmesi (%1,7 / %1,0), baş ağrısı (%1,7 / %1,4), konfüzyon (%1,3 / %0,3), yorgunluk (%1,0 / %0,3).

Sık olmayan (%0,1-1 ve plaseboya oranla daha sık) yan etkiler; anksiyete, hipertoni, sistit ve libido artışıdır.

**BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.**

### **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:**

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

- Memantin'in etki mekanizması nedeniyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, Memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Memantin'in antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin'in amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de, NMDA-antagonistidir. Aynıısı ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir. Memantin ile fenitoin kombinasyonunun oluşturduğu muhtemel riske ilişkin, basılı bir vaka raporu mevcuttur.

- Amantadin ile aynı renal katyon taşıyıcı sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip plazma düzeylerinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiyazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.

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

### **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:**

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 koyulmalıdır.

Yetişkinler: Maksimum günlük doz 20 mg'dır. Yan etki riskini azaltmak için, idame dozu ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde yapılmalıdır:

Tedaviye 5 mg'lık günlük dozla başlanır (sabahları 10 damla) ve bir hafta devam edilir. İkinci hafta günde 10 mg (günde iki kez 10 damla) ve üçüncü hafta günde 15 mg (sabah 20 damla ve öğleden sonra 10 damla) kullanılır. Dördüncü haftadan itibaren tedaviye 20 mg'lık (günde 2 kez 20 damla) önerilen idame dozu ile devam edilir.

Oral damla aç ya da tok alınabilir.

Yaşlılar: Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalarda önerilen doz, yukarıda anlatıldığı biçimde günde 20 mg'dır (günde 2 kez 10 mg).

Çocuklar ve 18 yaşın altı adolesanlar: Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği: Böbrek işlevi, normal veya hafif bozuklukta (serum kreatinin düzeyi 130 µmol/L'ye kadar) doz indirimi gerekmez. Orta dereceli böbrek bozukluğunda (kreatinin klirensi 40-60 mL/dak/1,73m<sup>2</sup>) günlük doz 10mg'a düşürülmelidir. Böbrek işlevi ciddi olarak düşük hastalar için veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

### **DOZ AŞIMI:**

Aşırı dozaj durumunda destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Memantin eliminasyonu idrarın asitlenmesi ile artar.

**SAKLAMA KOŞULLARI:**

25<sup>0</sup>C'nin altında, oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

**TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:**

100 g' lık ambalajlarda, damlalıklı, amber renkli cam şişede.

**PİYASADA MEVCUT DİĞER TİCARİ TAKDİM ŞEKİLLERİ:**

Alzant 10 mg Film Kaplı Tablet, 30, 50 ve 100 tabletlik blister ambalajlarda.

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır.

REÇETE İLE SATILIR.

Ruhsat Tarihi ve No :

Ruhsat Sahibi ve İmal Yeri : BİLİM İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

34398 Maslak – İSTANBUL

Prospektüs Onay Tarihi: