

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEGİNGO 10/80 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Memantin hidroklorür 10 mg

Ginkgo biloba kuru ekstresi 80 mg

Yardımcı madde(ler):

Aspartam (E 951) 30 mg

Sodyum bikarbonat 445 mg

Sorbitol (E 420) 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Kahverengimsi, yuvarlak, kenarları bikonveks, ortası hafif bikonkav efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MEGİNGO, orta ve şiddetli evre Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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.

MEGİNGO, günde bir defa ve her gün aynı saatte alınmalıdır. MEGİNGO, yemeklerle veya ayrı olarak alınabilir.

Yetişkinler:

Memantin önerilen idame dozu günde 20 mg'dır. Yan etki riskini azaltmak için, idame dozuna ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde ulaşılmalıdır:

Tedaviye 5 mg'lık günlük dozla başlanır ve bir hafta devam edilir. İkinci hafta günde 10 mg ve üçüncü hafta günde 15 mg kullanılır. Dördüncü haftadan itibaren tedaviye 20 mg'lık önerilen idame dozu ile devam edilir.

MEGİNGO içeriğindeki ginkgo bilobanın serebral fonksiyon bozuklukların (demans) tedavisinde önerilen günlük dozu 120 mg -240 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

MEGİNGO, aç ya da tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) memantin dozu ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse, standart titrasyon programı uygulanmak koşuluyla, günlük doz, 20 mg düzeyine arttırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için günlük doz 10 mg olmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ginkgo kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin ve ginkgo biloba kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

MEGİNGO'un içeriğindeki memantin ve ginkgo bilobanın çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalarda memantin önerilen dozu, yukarıda anlatıldığı biçimde günde 20 mg'dır. Ginkgo biloba için yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Memantin hidroklorüre, ginkgo bilobaya ya da MEGİNGO'nun içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Memantin HCl

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

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi NMDA-antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin hidroklorür 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. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise (*bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler*) 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 geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) endeks III-IV) veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

Ginkgo biloba

MEGİNGO içeriğindeki ginkgo biloba postoperatif kanama riskini artırabileceğinden, herhangi bir cerrahi girişim öncesinde MEGİNGO kullanımına ara verilmelidir.

Ginkgonun pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda kanama riskini arttırdığını gösteren veriler mevcuttur. Kanamaya yatkınlığı olan hastalarda ginkgo biloba dikkatli kullanılmalıdır.

Serebral endikasyonlarda MEGİNGO ile tedaviye başlamadan önce, patolojik semptomların spesifik bir tedavi gerektiren herhangi bir nedene bağlı olup olmadığı belirlenmelidir.

Beyin fonksiyonlarının tedavisi için kullanıma başlandıktan 3 ay sonra hastanın durumu tekrar değerlendirilmelidir.

Antikoagülanlar ile birlikte ginkgo biloba kullanılması, kanama komplikasyonları riskinde artışa yol açabileceğinden, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sodyum için uyarı

Bu tıbbi ürün her dozunda 121,83 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspartam için uyarı

Her bir MEGİNGO efervesan tablet aspartam (E951) içermektedir. Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sorbitol için uyarı

Her bir MEGİNGO efervesan tablet sorbitol (E420) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin

Memantin farmakolojik etkileri ve diğer 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. 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 dekstrometorfan için de geçerli olabilir. *(bkz 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)*
- Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine 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 hidroklorür ile etkileşip plazma düzeylerinde artış riski oluşturabilir.
 - Memantin hidroklorür, hidroklorotiyazid veya hidroklorotiyazidli herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, hidroklorotiyazid serum seviyesinde azalma muhtemeldir.

- Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda INR (Uluslar arası normalize edilmiş oran) artışı olan izole durumlar rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya INR'nin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.
- Karbonik anhidraz inhibitörleri ve sodyum bikarbonat ile kullanımında klerens düşebilir.
- Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen tek-doza farmakokinetik çalışmalarında memantin ile gliburid/metformin veya asetilkolinesteraz inhibitörü donepezil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.
- Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, memantin galantamin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etkisi gözlenmemiştir.
- Memantin hidroklorür; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monoksijenaz, epoksit hidroksilaz ve sülfasyonunu *in vitro* olarak inhibe etmemiştir.

Ginkgo biloba

- Antikoagülanlar (örn, varfarin), antitrombosit (örn, aspirin) ilaçlar, düşük molekül ağırlıklı heparinler ve trombolitik ilaçlar ile birlikte ginkgo biloba kullanılması, kanama komplikasyonları riskinde artışa yol açabileceğinden, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- Antikonvülsanlar: Ginkgo biloba, epilepsili hastalarda atak gelişimini hızlandırabilir. Bu nedenle söz konusu hastalarda ginkgo biloba ile birlikte antikonvülsanların kullanımından kaçınılmalıdır.
- İnsülin: Ginkgo biloba sağlıklı kişilerde insülin düzeylerini artırabilmektedir. Ginkgo biloba insülin ile birlikte kullanılacaksa dikkatli olunmalı ve hastalarda kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir.
- MAO inhibitörleri: Ginkgo biloba, monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe edip, MAO inhibitörlerinin etkilerini güçlendirebileceğinden dolayı birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır.
- Nifedipin: Ginkgo biloba nifedipinin kan konsantrasyonunu artırabileceğinden dolayı, iki ilacın birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII'ler): Ginkgo biloba ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların birlikte kullanımı hastalardaki kanama riskini artırabileceğinden, bu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler): Ginkgo biloba ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler) birlikte kullanıldığında, hipomanik nöbet gelişebileceğinden, iki ilacın kullanımını sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Tiyazid diüretikler: Ginkgo'nun tiyazid grubu bir diüretik ile birlikte verilmesinde hastalarda kan basıncında artış gelişebilme riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. MEGİNGO kesinlikle gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Memantin ve ginkgo bilobanın insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, memantin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. MEGİNGO kullanan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Memantin ile yapılan hayvan çalışmaları, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (*bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). Ginkgo ile yapılan hayvan çalışmalarında embriyotoksik etkiye rastlanmamıştır (*bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olur. Buna ilave olarak, memantin araba ve makine kullanma yeteneğine az veya orta derecede etkisi vardır. Ginkgo biloba baş dönmesine neden olabilir ve araba sürme yeteneğini azaltabilir. MEGİNGO, hafif ve orta düzeyde araç ve

makina kullanma kabiliyetini azaltabilir. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastaların, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler

Memantin HCl

Hafif, orta ve şiddetli demansta yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda memantin ile görülen advers olayların toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemiştir; advers olaylar genellikle hafif ve orta şiddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan advers olaylar: sersemlik hali (sırasıyla %6.3-%5.6), baş ağrısı (%5.2-%3.9), kabızlık (%4.6-%2.6), uyuklama hali (%3.4-%2.2) ve hipertansiyon (%4.1-%2.8).

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantin klinik çalışmalarından ve tıbbin hizmetine sunumundan itibaren toplanmıştır. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sunulmuştur.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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 ($< 1/10.000$), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyuklama hali

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar¹

Bilinmeyen: Psikiyatrik reaksiyonlar²

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliliği

Çok seyrek: Nöbetler

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kardiyak yetmezlik

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmeyen: Pankreatit²

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

¹ Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

²Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

Alzheimer hastalığı, depresyon, intihar düşüncesi ve intihar ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde memantin ile tedavi edilen hastalarda bu olaylar bildirilmiştir.

Ginkgo biloba

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmeyen: Hafif gastrointestinal rahatsızlıklar

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Baş ağrısı, baş dönmesi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Alerjik deri reaksiyonları, Stevens Johnson sendromu

Vasküler hastalıklar

Bilinmeyen: Kan basıncı değişiklikleri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Serebral hemoraji, postoperatif kanama

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Memantin HCl

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası aşamalarda elde edilen aşırı doz ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Semptomlar: Göreceli büyük aşırı dozlar (sırası ile 3 gün süreyle günde 200 mg ve 105 mg) ya sadece yorgunluk, güçsüzlük ve/veya diyare semptomları ile ilişkilendirilmiştir ya da hiçbir semptom görülmemiştir. İlacı 140 mg'ın altında veya bilinmeyen dozda alan hastalar, santral sinir sistemi (konfüzyon, uyuklama, uyku basması, vertigo, ajitasyon, saldırganlık, halüsinasyon ve yürüyüş bozuklukları) ve/veya gastrointestinal (kusma ve diyare) kaynaklı semptomlar göstermiştir.

En uç doz aşımı vakasında, hasta oral yolla toplam 2000 mg memantin alımından sonra santral sinir sistemi üzerine etkiler ile (10 gün koma ve ardından diplopi ve ajitasyon) hayatta kalmıştır. Hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez almıştır. Hasta daimi sekel kalmadan iyileşmiştir.

Başka bir büyük doz aşımı vakasında da hasta yaşamış ve iyileşmiştir. Hasta oral yolla 400 mg memantin almıştır. Hasta, huzursuzluk, psikoz, görsel halüsinasyonlar, prokonvulsiflik, uyuklama hali, stupor ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Zehirlenme veya doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. İlaç maddesini uzaklaştırmak için standart klinik prosedürler, örn. gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geri dönüşün durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygun olan şekilde kullanılmalıdır.

Genel santral sinir sistemi aşırı uyarılmasına dair belirtiler veya semptomlar varsa, dikkatli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

Ginkgo biloba

Bugüne kadar ginkgo biloba yaprakları kuru ekstresi (EGb 761) ile bildirilmiş herhangi bir doz aşımı vakası bulunmamasına rağmen, ginkgo biloba'nın güçlü bir PAF antagonisti olarak etki edip, yüksek dozlarda uzun süre kullanımının, kanama zamanında ve spontan hemoraji gelişme riskinde artışa yol açabileceği unutulmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer Anti-demans İlaçları

ATC kodu: N06DX

Etki mekanizması

Memantin

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

Memantin; voltaja bağımlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş, nöron işlev kaybına yol açabilen, glutamat tonik seviyelerinin etkilerini modüle eder.

Demanslı hastaların beyinde uzayarak artmış olan glutamat seviyeleri; Mg^{+2} iyonlarının voltaja bağlı NMDA reseptörlerini bloke etmelerini 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 transmisyonunda 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 transmisyonunda işlevsel eksiklik oluşur.

Klinik çalışmalar: Orta ve şiddetli Alzheimer hastalarında (MMSE-Mini mental durum muayenesi başlangıç toplam skorları 3-14 olan) yapılan bir pivotal monoterapi çalışmasına ayaktan tedavi gören 252 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, 6 ayda, memantin tedavisinin, plaseboya kıyasla, yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (CIBIC-plus (Klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi): $p=0.025$; ADCS-ADLsev (Alzheimer Hastalığı İşbirliği Çalışması-Günlük yaşam aktiviteleri): $p=0.003$; SIB-Şiddetli yıkım ölçeği $p=0.002$ için gözlemlenen vakaların analizi).

Hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı (MMSE başlangıç toplam skorları 10 – 22 olan) tedavisinde memantin pivotal monoterapi çalışmasına 403 hasta dahil edilmiştir. Memantin ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre, şu primer sonlanma noktaları açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi etki göstermiştir: 24. haftada (LOCF-İleri taşınmış son gözlem), ADAS-cog (Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği) (p=0.003) ve CIBIC-plus (p=0.004). Hafif ve orta şiddetli Alzheimer Hastalığının bir başka monoterapi çalışmasına toplam 470 hasta (MMSE başlangıç toplam skorları 11 – 23) randomize edilmiştir. Prospektif olarak tanımlanmış primer analizde, 24. haftada primer etkinlik sonlanma noktasında istatistiksel olarak anlam taşıyan bir değere ulaşılmamıştır.

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı (MMSE toplam skorları <20) olan hastalarla yürütülen 6 farklı faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık çalışmadaki (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin stabil bir dozunu alan hastaların katıldığı çalışmalar dahil) hastaların meta-analizi, memantin tedavisinin, kognitif, global ve fonksiyonel alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi etki oluşturduğunu göstermiştir. Hastalar bu üç alanda eşzamanlı meydana gelen kötüleşme ile tanımlandığında, sonuçlar, plasebo verilen birçok hastada bu kötüleşmenin memantin tedavisi gören hastaların iki katı şeklinde ortaya çıkması ile, memantin kötüye gidişi önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (%21 ve %11, p<0.0001).

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba ekstresi (EGb 761), içerdiği ginkgolid ve özellikle ginkgolid B'nin vasküler etkileri sayesinde trombosit aktive edici faktörleri (PAF)'in yol açtığı trombosit agregasyonunu antagonize ederek hem vasküler trombozu hem de dokusal iskemiye azaltır. Ginkgo biloba eritrosit hiperagregasyonu ve deformitesi üzerindeki etkileri sayesinde kan viskozitesini anlamlı ölçüde azaltır. İskemik bölgelerde dokusal perfüzyonu artırıp hipoksiyi azaltır. Bu etki fosfodiesterazlar ve $Na^+/K^+/ATPaz$ 'larla etkileşim sonucu oluşan stabilizatör etkiye bağlanmaktadır.

Ginkgo biloba serbest radikalleri nötralize edip nöron membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyarak antioksidan etki gösterir. İçerdiği ginkgolid A, B ve bilobalid sayesinde nöroproteksiyon sağlayıcı ve sinaptik yoğunluğu koruyucu etkisiyle, özellikle hipokampusta kolin alımında düzelmeye birlikte muskarinik asetilkolin reseptörleri ve alfa 2-adrenoreseptörlerin yaşa bağlı azalmasını inhibe eder. Bu inhibisyonun kognitif fonksiyonların özelliklerini değerlendiren hassas bir ölçek olan ADAS- Cog'daki kriterlere uyum sağladığı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Memantin HCl

Emilim:

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir. t_{maks} değeri 3-8 saattir. Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar ile, 70-150 ng/ml (0.5-1 μ mol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren kararlı durum plazma konsantrasyonları ile sonlanmıştır. 5-30 mg'lık günlük dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L/kg 'dır. Memantin %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin % 80'i ana bileşik biçimindedir. İnsanlardaki ana metabolitleri 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. Oral yoldan alınan 14 C-memantin ile yapılan bir çalışmada, dozun ortalama %84'ü 20 gün içinde geri kazanılmakla birlikte, %99'dan fazlası renal yoldan atılmıştır.

Eliminasyon:

Memantin terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) 60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens (Cl_{tot}) 170 ml/dakika/1.73 m² dir ve toplam klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorbsiyonuda içerir. Memantin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir (*bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). İdrarın alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryan diyetine geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:

Günde 20 mg memantin dozunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri memantin frontal kortekste 0.5 µmol olan k_i değerini (k_i = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda memantin farmakokinetiğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde normal kişilere göre anlamlı olarak maruziyet olasılığı daha yüksektir.

Karaciğer yetmezliği:

Memantin kısmi olarak karaciğer metabolizmasına uğrarken dozun büyük çoğunluğu (%57-82) değişmeden idrarla atılır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin farmakokinetiği araştırılmamasına rağmen, orta derecede etkilemesi beklenmektedir.

Yaşlılar:

Memantin farmakokinetiği yaşlı ve gençlerde benzerdir.

Cinsiyet:

Günde iki kez 20 mg memantin çoklu dozlarının uygulanmasını takiben erkeklere kıyasla kadınlarda maruziyet %45 daha büyüktür. Vücut ağırlığı dikkate alındığında maruziyette farklılık yoktur.

Ginkgo biloba

Emilim:

Oral alımı takiben gastrointestinal sistemden hızla emilir. Ginkgolid A, ginkgolid B ve bilobalid komponentlerinin biyoyararlılığı oldukça iyidir. Ginkgolid A için %100, ginkgolid B için %93, bilobalid için %72. Maksimum plazma konsantrasyonu ginkgolid A için 15 ng/ml, ginkgolid B için 4 ng/ml, bilobalid için ise 12 ng/ml'dir.

Dağılım:

Plazma protein bağlanma kapasitesi ginkgolid A için %43, ginkgolid B için %47 ve bilobalid için %67'dir.

Biyotransformasyon:

Her maddenin önemli kısmı değişmeden elimine olmakta, sadece küçük bir kısım glukuronidleşmektedir.

Eliminasyon:

Ginkgolid A, B ve bilobalidin eliminasyonu ile farmakokinetik veri, birincil eliminasyon yolunun açıkça renal atılımla olduğunu göstermektedir. Bilobalid geri alımı, hidrolitik koşullarda bozulan kararsız yapısı nedeniyle ihmal edilebilir seviyelerdedir. Yarılanma ömrü ise 3.2-7 saat arasında değişmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında, memantin benzeri diğer NMDA-antagonistleri, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) oluşturmuştur. Ataksi ve diğer prelinik işaretler, vakuolizasyon ve nekrozdan önce görülmektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan deney hayvanlarında uzun süreli yapılan çalışmalarda bu etkiler görülmediğinden, bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında kemirgenlerde ve köpeklerde, oküler değişiklikler gözlemlenmiştir fakat bu durum maymunlarda görülmemiştir. Memantin ile yapılan klinik çalışmalarda yapılan özel oftalmoskopik incelemeler herhangi bir oküler değişikliği ortaya koymamıştır.

Kemirgenlerin lizozomlarında memantin birikmesinden dolayı pulmoner makrofajlarda fosfolipidozis gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikme ile ve akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında olası bir ilişki olması olasıdır. Etki, kemirgenlerde yüksek dozlarda görülmektedir. Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart çalışmalarda genotoksisite gözlenmemiştir. Fare ve sıçanlarda yapılan uzun süreli çalışmalarda karsinojeniteyi gösteren bir kanıt yoktur. Memantin, sıçanlarda ve tavşanlarda maternal toksik dozlarda bile teratojenik değildir ve fertilité üzerinde memantin advers etkileri gözükmemiştir.

Sıçanlarda, insanlara uygulanan düzeydeki dozlara eşdeğer veya biraz daha yüksek oranlarda yapılan uygulamalarda, fetal büyümenin azaldığı görülmüştür.

Ginkgo ekstreleri ile yapılan hayvan deneylerinde mutajenik ve teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlara oral 1.600 mg/kg/gün doza kadar uygulandığında teratojenik etki

oluşturmamıştır. Lethal dozlarda fare, sıçan, guinea pigleri, tavşanlar ve köpeklerde gerçekleştirilen toksisite verileri mevcuttur. Ginkgolik asitler ve alkilfenoller gibi potansiyel sitotoksik ve mutajenik bileşikler içermesine rağmen ginkgo ekstraları terapötik dozun 4 katı dozda sıçanlara verildiğinde embriyotoksik kanıta rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum bikarbonat

Sitrik asit anhidr

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Aspartam (E951)

Polietilen glikol (PEG 6000)

Limon aroması

Beta karoten %1 CWS

Aerosil 200

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik tüp silikajelli plastik kapak içerisinde 100 (10x10) efervesan tablet olarak ambalajlanmıştır.

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

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi.

Bağımsız Bölüm No:2/13

Zeytinburnu / İSTANBUL

Telefon: 0 212 482 58 91

Faks: 0 212 481 58 91

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

239/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ