

«MA'QULLANGAN»

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi
Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligining «Dori
vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va
standartlashtirish davlat markazi» DUK

«11» 11 2022 y. № 22

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА РЕКОЛ®

Препаратнинг савдо номи: Рекол®

Таъсир этувчи модда (ХПН): мемантин гидрохлориди

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Ҳар бир плёнка қобик билан қопланган таблетка куйидагиларни сақлайди:

фаол модда: мемантин гидрохлориди 10 мг;

ёрдамчи моддалар: микрокристалл целлюлоза РН 102, натрий кроскармеллоза, коллоидли кремний диоксиди, магний стеарати, пушти Opadry 03F84827, тозаланган сув.

Таърифи: пушти рангли, плёнка қобик билан қопланган, икки ёқлама қавариқ овал шаклли, бир томонида синиқ чизиқли иккинчи томони силлиқ таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: психоаналептиклар. Деменцияни даволаш учун бошқа препаратлар. Мемантин.

АТХ коди: N06DX01

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Глутамат ёрдамида, айниқса NMDA рецепторлари билан нейро ўтказишда бузилишларнинг тасдиқланиш сони кўпаймоқда, бу симптомларнинг кучайишига ҳам, нейродегенератив деменцияни авж олишига олиб келади.

Мемантин – бу NMDA-рецепторларининг потенциалга-боғлиқ, ўртача аффинликдаги рақобатсиз антагонисти. У глутамат миқдорининг нейрон дисфункциясига олиб келиши мумкин бўлган патологик ошишини камайтиради.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Мемантиннинг мутлоқ биокираолишлиги тахминан 100% ни, қон плазмасида чўкки концентрациясига эришиши вақти (T_{max}) – 3 соатдан 8 соатгачани ташкил этади. Овқатланишни препарат сўрилишига таъсири белгилари йўқ.

Тақсимланиши

Суткада 20 мг ли дозаси қон плазмасида аҳамиятли индивидуал ўзгаришлар билан мемантиннинг 70 дан 150 нг/мл гача (0,5-1 мкмоль) чегарасида барқарор концентрациясини келтириб чиқаради. 5 дан 30 мг гача суткалик дозалари қўлланилганида цереброспинал суюқликда ва қон зардобида препарат миқдорининг нисбати 0,52 га тенг. Тақсимланиш ҳажми тахминан 10 л/кг ни ташкил этади. Мемантиннинг тахминан 45% қон плазмаси оқсиллари билан боғланади.

Биотрансформацияси

Одам организмида мемантиннинг тахминан 80% дастлабки модда кўринишида айланади, 4- ва 6-гидроксимемантинга изомер бўлган аралашма N-3,5 диметил-глудантан ва 1-нитрозо-3,5 диметиладамантан асосий метаболити бўлиб ҳисобланади. Ушбу метаболитларнинг ҳеч бири NMDA-антагонистик фаолликни намоён қилмайди.

In vitro шароитда ўтказилган тадқиқотларда P450 цитохромини метаболизмда иштироки аниқланмаган.

Перорал қабул қилинган ^{14}C -мемантинни тадқиқ этиш давомида дозанинг ўртача 84% 20 сутка давомида чиқарилган, бунда унинг 99% дан ортиғи буйраклар орқали чиқарилган.

Чиқарилиши

Мемантин ярим чиқарилишининг якуний даври 60 соатдан 100 соатгача бўлган моноэкспоненциал боғлиқликнинг эгри чизиги бўйича чиқарилади. Буйрак функцияси нормал бўлган кўнгиллиларда умумий клиренс (Cl_{tot}) 170 мл/мин/1,73м² га тенг, умумий буйрак клиренсининг бир қисми эса каналчалар секреция билан эришилади.

Мемантин фармакокинетикасининг буйрак босқичи эса шунингдек эхтимол транспорт оксилларидан келиб чиқувчи каналчалар реабсорбцияни ҳам ўз ичига олади. Мемантиннинг буйрак орқали чиқарилиши тезлиги сийдикнинг ишқорий реакцияси шароитларида 7-9 марта пасайиши мумкин. Сийдикни ишқорланиши овқатланишни кескин ўзгариши натижасида, масалан, гўштли овқатларга бой рациондан вегетарианча рационга ўтилганида ёки антацид меъда воситалари жадал қўлланилиши оқибатида юз бериши мумкин.

Тўғри пропорционаллик

Кўнгиллилар иштирокидаги тадқиқотлар 10-40 мг дозалар диапазонида фармакокинетиканинг пропорционал табиатини намоён қилган.

Фармакодинамик/фармакокинетик боғлиқлиги

Мемантиннинг суткада 20 мг ли дозасида цереброспинал суюқликдаги миқдори даражаси мемантиннинг k_1 (тормозланиш константаси) кўрсаткичига мос келади, бу одам бош миясининг фронтал пўстлоғи соҳасида 0,5 мкмоль ни ташкил этади.

Қўлланилиши

Катта ёшдаги пациентларда ўртача ва оғир даражадаги Альцгеймер касаллигида қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Дозалаш

Даволаш Альцгеймер касаллигида деменцияни таъхислаш ва даволаш бўйича тажрибага эга бўлган шифокор томонидан бошланиши ва назорат қилиниши керак.

Даволашни фақат васий мавжуд бўлиши шarti билан бошланади, васий пациент томонидан препарат қабул қилинишини назорат қилади.

Таъхис амалдаги тавсияларга кўра аниқланади. Мемантинни ўзлаштираолиш ва дозаларини мунтазам равишда, энг яхшиси даволаш бошланишидан 3 ой давомида баҳолаш лозим. Кейинчалик мемантиннинг клиник самарасини ва пациент томонидан уни ўзлаштираолинишини амалдаги клиник тавсияларга мувофиқ мунтазам равишда баҳолаш лозим. Самарани бир маромда ушлаб турувчи даволашни даволаш самараси ижобий, мемантинни пациент томонидан ўзлаштираолиниши эса яхши бўлиб қолишигача давом эттириш мумкин. Агар терапевтик самараси белгилари йўқолса ёки пациент томонидан даволашни ўзлаштираолиниши ёмонлашса, мемантин билан даволашни тўхтатиш имкониятини кўриб чиқиш лозим.

Катталар:

Дозани танлаш

Тавсия этиладиган бошланғич доза бир кунда 5 мг ни ташкил этади, мазкур дозани даволашнинг дастлабки 4 ҳафтаси давомида куйидаги схема бўйича тавсия этиладиган самарани бир маромда ушлаб турувчи дозага эришган ҳолда аста-секин ошириб борилади:

1-ҳафта (1–7-кун): 5 мг дан 7 кун давомида қабул қилиш керак;

2-ҳафта (8–14-кун): 10 мг дан 7 кун давомида қабул қилиш керак;

3-ҳафта (15–21-кун): 15 мг дан 7 кун давомида қабул қилиш керак;

4-ҳафта (22–28-кун): 20 мг дан 7 кун давомида қабул қилиш керак.

Максимал суткалик доза 20 мг ни ташкил этади.

Тавсия этиладиган самарани бир маромда ушлаб турувчи доза бир кунда 20 мг ни ташкил этади.

Кекса ёшдаги пациентлар:

Клиник тадқиқотлар натижаларига асосан 65 ёшдан катта бўлган пациентлар учун тавсия этиладиган доза юқорида кўрсатилганидек суткада 20 мг ни ташкил этади.

Буйрак функциясини пасайиши:

Буйрак функциясини енгил даражада бузилиши (креатинин клиренси минутига 50–80 мл) бўлган пациентлар учун препарат дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Буйрак функциясини ўртача даражада бузилиши (креатинин клиренси минутига 30–49 мл) бўлган пациентлар учун суткалик дозани 10 мг гача пасайтириш лозим. Агар даволашнинг энг камида 7 куни давомида препарат яхши ўзлаштираолинса, дозани стандарт схема бўйича суткада 20 мг гача ошириш мумкин. Буйрак функциясини оғир даражада бузилиши (креатинин клиренси минутига 5–29 мл) бўлган пациентлар учун дозани суткада 10 мг гача пасайтириш лозим.

Жигар функциясини пасайиши:

Жигар функциясини енгил ёки ўртача даражада бузилиши (Чайлд-Пью А, В) бўлган пациентлар учун дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Жигар функциясини оғир даражада бузилиши бўлган пациентларда мемантинни қўллаш бўйича маълумотлар йўқ. Рекол® препаратини жигар функциясини оғир бузилиши бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди.

Болалар:

Маълумотлар йўқ.

Қўллаш усули

Рекол® таблеткаларини ҳар куни бир вақтда суткада 1 марта ичга қабул қилиш зарур. Таблеткаларни овқатланиш билан бирга ёки унга боғлиқ бўлмаган ҳолда қўллаш мумкин.

Ножўя таъсирлари

Жадвалда келтирилган қуйидаги нохуш реакциялар Рекол® препаратининг клиник тадқиқотлари давомида ва рўйхатдан ўтказилганидан кейинги даврда кузатилган.

Ножўя самаралар аъзолар тизими бўйича қуйидаги схема бўйича таснифланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача), тез-тез эмас ($\geq 1/1,000$ дан $< 1/100$ гача), кам ҳолларда ($1/10,000$ дан $< 1/1,000$ гача), жуда кам ҳолларда ($< 1/10,000$), номаълум (мавжуд маълумотлар асосида аниқланиши мумкин бўлмаган).

Ҳар бир гуруҳ доирасида учраш тезлиги бўйича ножўя таъсирлар уларнинг оғирлиги даражаси камайиб бориши тартибида тақдим этилган.

АЪЗОЛАР СИНФИ	ТИЗИМИ	ТЕЗ-ТЕЗЛИГИ	НОЖЎЯ РЕАКЦИЯСИ
<i>Инфекциялар ва инвазиялар</i>		Тез-тез эмас	Замбуруғли инфекциялар
<i>Иммун тизими томонидан бузилишлар</i>		Тез-тез	Препаратга ўта юқори сезувчанлик
<i>Руҳият бузилишлари</i>		Тез-тез	Уйкучанлик
		Тез-тез эмас	Онгни чалкашиши
		Тез-тез эмас	Галлюцинациялар ¹
		Номаълум	Рухий реакциялар ²
<i>Нерв тизими томонидан бузилишлар</i>		Тез-тез	Бош айланиши
		Тез-тез	Мувозанатнинг бузилиши
		Тез-тез эмас	Қадам ташлашнинг бузилиши
		Жуда кам ҳолларда	Тиришишлар
<i>Юрак томонидан бузилишлар</i>		Тез-тез эмас	Юрак етишмовчилиги
<i>Қон-томирлар томонидан</i>		Тез-тез	Артериал босимни ошиши

бузилишлар	Тез-тез эмас	Веноз тромбоз/тромбоэмболия
Нафас тизими, кўкрак қафаси ва кўкс ораллиги аъзолари томонидан бузилишлар	Тез-тез	Ҳансираш
Меъда-ичак йўллари бузилишлар	Тез-тез	Қабзият
	Тез-тез эмас	Қусиш
	Номаълум	Панкреатит ²
Жигар ва ўт чиқариш йўллари томонидан бузилишлар	Тез-тез	Жигар синамаларининг кўрсаткичларини ошиши
	Номаълум	Гепатит
Умумий бузилишлар ва юбориш жойидаги бузилишлар	Тез-тез	Бош оғриғи
	Тез-тез эмас	Толиқиш

¹ Галлюцинациялар асосан оғир босқичдаги Альцгеймер касаллиги бўлган пациентларда кузатилган.

² Рўйхатдан ўтказилганидан кейинги қўллаш тажрибаси даврида олинган алоҳида хабарлар.

Альцгеймер касаллиги депрессия, ўз жонига қасд қилиш фикри, ўз жонига қасд қилишлар билан боғлиқ. Мемантиннинг рўйхатдан ўтказилгандан кейинги қўлланилиши даврида бундай нохуш реакциялар юзага келиши ҳақида хабар берилган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Препаратнинг фаол моддасига ёки ҳар қандай ёрдамчи компонентига юқори сезувчанликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Мемантиннинг фармакологик самараларини ва таъсир механизмини инобатга олган ҳолда куйидаги ўзаро таъсирлар бўлиши мумкин:

- Таъсир механизми мемантин каби NMDA-антагонистлар бир вақтда қўлланилганида L-допа, допаминергик агонистлар ва антихолинергик воситалар самараларининг кучайиши мумкинлигини назарда тутати. Барбитуратлар ва нейролептик воситалар самаралари пасайиши мумкин. Мемантин ва спазмолитик воситаларни, дантролен ёки баклофенни бир вақтда буюрилиши уларнинг самараларини модификация қилиши, дозаларга тузатиш киритиш заруратини келтириб чиқариши мумкин.
- Фармакотоксик психоз хавфи туфайли, мемантинни амантадин билан бир вақтда қўлланилишидан сақланиш лозим. Кўрсатилган компонентлар NMDA-рецепторлари антагонистлари гуруҳига мансуб. Бу кетамин ва декстрометорфанга ҳам тааллуқлидир. Мемантин ва фенитоин биргаликда қўлланилганида кутилиши мумкин бўлган хавф ҳоллари ҳақида эълон қилинган маълумотлар мавжуд.
- Амантадин каби буйракларнинг айнан шу транспорт тизимидан фойдаланадиган циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин ва никотин билан бир вақтда қабул қилинганда плазмадаги миқдор даражалари ошишининг потенциал хавфини келтириб чиқарган ҳолда мемантин билан ҳам ўзаро таъсирлашиши мумкин.
- Мемантинни гидрохлортиазид ёки гидрохлоротиазид сақлайдиган мажмуавий ҳар қандай препарат билан биргаликда буюрилганида қон зардобиди гидрохлортиазид миқдори даражаси пасайиши мумкин.
- Постмаркетинг қўллаш даврида варфаринни қабул қилувчи пациентларда мемантин қўлланилганида халқаро нормаллаштирилган нисбатнинг (ХНН) ошишига доир айрим ҳоллар қайд этилган. Гарчи сабаб боғлиқлиги аниқланмаган бўлса-да, перорал

антикоагулянтларни бир вақтда қабул қилувчи пациентларда протромбин вақти ёки ХНН юзасидан синчков мониторингни олиб бориш зарур.

Бир марталик дозаларни фармакокинетик тадқиқотлари давомида соғлом кўнгиллилар орасида мемантинни глибурид/метформин ёки донепезил билан ўзаро таъсирлашишида сезиларли самаралар аниқланмаган.

Ўтказилган клиник тадқиқотларида мемантинни ёш соғлом кўнгиллиларда галантамин фармакокинетикасига таъсири ҳам аниқланмаган.

Мемантин *in vitro* шароитда СҮР 1А2, 2А6, 2С9, 2D6, 2Е1, 3А, флавин сақловчи монооксигеназа, эпоксидгидролаза ёки сульфатионнинг ингибитори бўлиб ҳисобланмайди.

Махсус кўрсатмалар

Препаратни тутқаноқ билан касалланган беморларга, анамнезда тиришиш эпизодлари бўлган пациентларга, шунингдек тутқаноқ ривожланиши хавфи омиллари бўлган пациентларга буюрилганида эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

Амантадин, кетамин ёки декстрометорфан каби N-метил-D-аспартат (NMDA)-антагонистларини бир вақтда қўллашдан сақланиш лозим. Ушбу бирикмалар мемантин таъсир қиладиган айнан ўша рецепторлар тизимига таъсир қилади, шунинг учун ножўя реакциялар (асосан МНТ томонидан) тез-тез юзага келиши ва янада яққол ифодаланган бўлиши мумкин.

Сийдик рН даражаси ошишини чақирувчи айрим омиллар пациентни синчков кузатиш заруратини келтириб чиқариши мумкин. Кўрсатилган омиллар овқатланиш тартибида кескин ўзгаришларни, масалан гўштли таомларга бой рационни вегетериан таомларга алмаштиришни ёки антацид меъда воситаларини жадал қўлланилишини ўз ичига олади.

Бундан ташқари, тубуляр буйрак ацидозини ёки *Proteus bacteria* келтириб чиқарадиган сийдик йўлларида оғир инфекциялари оқибатида сийдик рН даражаси ошиши мумкин.

Клиник тадқиқотларининг кўпчилигида яқин орада миокард инфарктини ўтказган пациентлар ва декомпенсацияланган турғун юрак етишмовчилиги (NYHA таснифига кўра III–IV даражада) бўлган пациентлар, шунингдек артериал босими назорат қилинмайдиган даражада юқори бўлган пациентлар иштирокчилар сафидан чиқарилган. Бунинг оқибатида чекланган тегишли маълумотлар мавжуд, бундай касалликлари бўлган пациентлар устидан эса синчков кузатув зарур.

Ёрдамчи моддалар: препарат сорбит сақлайди, шу сабабли кам учрайдиган наслий фруктозани ўзлаштираолмайдиган пациентларга уни қўллаш мумкин эмас.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши.

Ҳомиладорлик даври

Мемантинни ҳомиладорликнинг кечишига таъсири ҳақидаги маълумотлар йўқ ёки чекланган миқдорда мавжуд. Ҳайвонларда ўтказилган экспериментал тадқиқотлар одамлардагига нисбатан бир хил ёки бир мунча юқори концентрациялар таъсирида она қорнида ўсишнинг секинлашиши мумкинлигини кўрсатади. Одам учун потенциал хавф номаълум. Мемантинни ҳомиладорлик даврида қўллаш мумкин эмас, аниқ ва яққол заруратдан келиб чиқадиган ҳоллар бундан мустасно.

Эмизиш

Мемантинни кўкрак сути билан ажралиши номаълум, бироқ субстанциянинг липофиллигини инобатга олган ҳолда бунинг эҳтимоли бор. Мемантинни қўллаётган аёллар эмизишдан сақланишлари керак.

Фертиллик

Мемантинни эркаклар ёки аёлларда репродуктив функцияга салбий таъсири аниқланмаган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири.

Ўртачадан то оғир шаклларида бўлган Альцгеймер касаллиги одатда автомобилни бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилияти ёмонлашишини келтириб чиқаради.

Бундан ташқари Рекол® автомобилни бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига сезиларли бўлмаган ёки ўртача таъсир кўрсатади, шу сабабли амбулатория шароитидаги пациентларни алоҳида эҳтиёткорликка риоя қилиш зарурати тўғрисида огоҳлантириш лозим.

Дозани ошириб юборилиши

Дозани ошириб юборилиши бўйича чекланган маълумотлар мавжуд бўлиб, улар клиник тадқиқотлар давомида ва мемантинни рўйхатдан ўтказилгандан кейинги қўлланилиши тажрибасида олинган.

Симптомлари

Нисбатан юқори дозаларда (3 кун давомида суткада 200 мг ва 105 мг) қўлланилганида толиқиш, холсизлик ва/ёки диарея қайд этилган ёки симптомлар мавжуд бўлмаган. 140 мг дан кам дозада қабул қилинганда ёки номаълум доза қабул қилинган тақдирда, пациентларда МНТ томонидан ноҳўя реакциялар (онгни чалкашиши, гиперсонмия, уйқучанлик, бош айланиши, кўзғалувчанлик, тажовузкорлик, галлюцинациялар, юришнинг бузилиши) ва/ёки овқат ҳазм қилиш тизими томонидан: қусиш, диарея кузатилган.

Дозани ошириб юборилишининг энг оғир ҳолатида пациент мемантинни 2000 мг дозада ичга қабул қилганидан кейин тирик қолган, унда 10 кун давомида кома, сўнгра диплопия ва ажитация) кузатилган. Пациент симптоматик даволаш ва плазмафарезни олган. Пациент кейинги асоратларсиз соғайган.

Дозани ошириб юборилишининг бошқа оғир ҳолатида пациент мемантинни 400 мг дозада ичга қабул қилганидан кейин тирик қолган ва соғайган. Пациентда МНТ томонидан ноҳўя реакциялар (безовталик, психоз, кўриш билан боғлиқ галлюцинациялар, тиришишга тайёрлик бўсағасини пасайиши, уйқучанлик, ступор ва ҳушдан кетиш) кузатилган.

Даволаш

Дозани ошириб юборилганида симптоматик даволашни ўтказиш тавсия этилади. Интоксикацияда ёки дозани ошириб юборилганида махсус антидот йўқ. Моддани меъдадан чиқарилишига қаратилган стандарт даволаш тадбирларини, масалан, меъдани ювиш, фаоллаштирилган кўмирни қабул қилиш (потенциал ичак-жигар рециркуляциясини олдини олиш), сийдикда кислотали реакцияни ҳосил қилишни ўтказиш зарур, жадаллаштирилган диурез ўтказилиши мумкин.

МНТ ни ўта рағбатлантириш белгилари ва симптомларида симптоматик даволашни эҳтиёткорлик билан ўтказиш масаласини кўриб чиқиш лозим.

Чиқарилиш шакли

14 таблеткадан ПВД/ПВДХ блистерда.

1 ёки 10 блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон ўрамда.

Ҳар бир блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картонли моноўрамда.

10 шундай картон моноўрамлар иккиламчи картон ўрамда.

Сақлаш шароитлари

Қурук, ёруғликдан ҳимояланган жойда, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

3 йил.

Яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби
Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Ишлаб чиқариш манзили
SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan) Хиндистон.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:

“BARAKA DORI FARM” МЧЖ ХК

100022, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри, Яккасарой тумани, Кичик Халқа Йули кўчаси, 91-уй.

Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87

Уяли тел.: + 998 93 388 87 82

Email: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz