KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOENZA COMBİ 5 mg/20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Donepezil hidroklorür 5 mg

Memantin hidroklorür 20 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DOENZA COMBİ orta ve şiddetli evredeki Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

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.

Yetişkinler / Yaşlılar: Tedaviye 5/5 mg/gün (günde tek doz) ile başlanır. DOENZA COMBİ akşamları yatmadan hemen önce oral olarak alınmalıdır. Tedaviye verilecek en erken klinik cevapların alınması ve DOENZA COMBİ kararlı hal konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için 5/5 mg/gün'lük doza en az 4–6 hafta süreyle devam edilmelidir. 5/5 mg/gün dozu ile 4–6 hafta devam ettirilen tedavinin ardından hastanın donepezil hidroklorür ve memantin hidroklorür ihtiyacına göre DOENZA COMBİ dozu 5/10 mg/gün veya 5/20 mg/gün veya 10/10 mg/gün veya 10/20 mg/gün'e (günde tek doz) çıkarılabilir. Donepezil hidroklorürün önerilen en yüksek günlük dozu 10 mg'dır. Memantin hidroklorür'ün önerilen en yüksek günlük dozu 20

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

mg'dır.

Uygulama şekli:

DOENZA COMBİ ağızdan kullanım içindir.

DOENZA COMBİ, her gece yatmadan önce bir bardak su ile içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda donepezilin dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 50-80 ml/dak) memantin hidroklorürün dozunun ayarlanması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-49 ml/dak) memantin hidroklorür günlük dozu 10 mg olmalıdır. 7 günlük tedavi sonrasında iyi tolere edilirse, standart titrasyon şemasına göre günlük doz, 20 mg düzeyine arttırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için memantin hidroklorürün günlük dozu 10 mg olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliğinde, ilaca daha uzun süre maruz kalma olasılığı nedeniyle donepezilin dozu hastanın toleransına göre basamaklı bir şekilde arttırılmalıdır. Stabil alkolik sirozu olan 10 hasta ile yapılan çalışmalar sonucunda donepezil hidroklorür klerensinin %20 oranında azaldığı görülmüştür. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda donepezil hidroklorür kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) memantin hidroklorürün doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin hidroklorür kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

DOENZA COMBİ'nin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkinliği saptanmamıştır. Bunedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

DOENZA COMBİ geriyatrik popülasyonda yukarıda belirtilen dozlarda kullanılabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.3 Kontrendikasyonlar

Memantin hidroklorüre, donepezil hidroklorüre, piperidin türevlerine ya da DOENZA COMBİ'nin içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Donepezil hidroklorür

Tedavi, Alzheimer tipi demans tanısı koymakta ve hastalığı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul edilen yönergelere (örnek, DSM IV, ICD 10) göre konulmalıdır. Donepezil tedavisi, sadece hastanın ilaç alımını düzenli kontrol edebilecek sorumlu bir kişi olduğu zaman başlatılmalıdır. Hasta ilaçtan terapötik fayda sağladığı müddetçe, tedavi devam etmelidir. Bu sebeple, donepezilin klinik avantajları belli sürelerle tekrar değerlendirilmelidir. Terapötik etkinin varlığına dair kanıt kalmadığı zaman ilacın kesilmesine karar verilmelidir. Kişilerin donepezile verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez.

Donepezil kullanımı, şiddetli Alzheimer tipi demanslı hastalarda, diğer tip demanslı hastalarda veya başka tipte hafıza bozukluğu (örnek: yaşa bağımlı kognitif azalma) olan hastalarda incelenmemiştir.

Anestezi: Bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil, anestezi sırasında süksinilkolin tipi adale gevşemesini artırması muhtemeldir.

Kardiyovasküler Durumlar: Farmakolojik etkileri nedeniyle kolinesteraz inhibitörlerinin kalp atışı üzerinde vagotonik etkileri (bradikardi gibi) görülebilir. Bu etkinin görülme potansiyeli "hasta sinüs sendromu" veya sinoatrial veya atrioventriküler blok gibi diğer supraventriküler kardiyak iletim durumları bulunan hastalar için özellikle önemli olabilir. Senkop ve konvülsiyonlara ait raporlar mevcuttur. Bu hastalar incelenirken, kalp bloğu veya uzun sinüs duraksaması üzerinde düşünülmelidir.

Gastrointestinal Durumlar: Kolinomimetikler gastrik asit üretimini yükseltebilir. Ülser hikayesi olan veya eş zamanlı nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) alanlar gibi ülser gelişme riski yüksek olan hastalar belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir. Bununla birlikte donepezil plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artış gösterilmemiştir.

Genitoüriner Sistem: Donepezil klinik çalışmalarında gözlemlenmemekle beraber, kolinomimetikler mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Santral Sinir Sistemi: Konvülsiyonlar: Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli taşıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, konvülsiyon Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir. Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileri indükleme veya artırma potansiyeli vardır.

Pulmoner Sistem: Kolinomimetik etkileri sebebiyle, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Donepezil, diğer asetilkolinesteraz inhibitörleriyle, kolinerjik agonist veya antagonistleri ile beraber kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği: Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Vasküler demans klinik araştırmalarında mortalite: Yüksek ihtimalli veya olası vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağlayan bireylerin incelendiği 6 ay süreli 3 klinik çalışma yürütülmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasküler sebeplerden kaynaklanan hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalığı olan hastaları çalışmanın dışında bırakmak üzere tasarlanmıştır.

Birinci çalışmadaki mortalite oranları 5 mg donepezil hidroklorür için 2/198 (%1,0), 10 mg donepezil hidroklorür için 5/206 (%2,4) ve plasebo için 7/199 (%3,5) olarak bulunmuştur. İkinci çalışmadaki mortalite oranları 5 mg donepezil hidroklorür için 4/208 (%1,9), 10 mg donepezil hidroklorür için 3/215 (%1,4) ve plasebo için 1/193 (%0,5) olarak bulunmuştur. Üçüncü çalışmadaki mortalite oranları 5 mg donepezil hidroklorür için 11/648 (%1,7) ve plasebo için 0/326 (%0) olarak bulunmuştur.

Bu üç VaD çalışmasındaki mortalite oranları verileri birleştirildiğinde donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı (%1,7) sayısal değer olarak plasebo grubundaki mortalite oranından (%1,1) yüksektir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Donepezil hidroklorür ya da plasebo kullanan hastalardaki mortalitenin çeşitli vasküler kaynaklı sebepleri olduğu belirlenmiştir ki, bu altta yatan vasküler hastalıkları olan yaşlı popülasyon için beklenen bir sonuçtur.

Ölümcül olan ya da olmayan vasküler olayların analizi, donepezil hidroklorür grubunda plaseboya kıyasla görülme sıklığında bir fark göstermemiştir.

Alzheimer hastalığı çalışmaları birleştirildiğinde (n=4146) ve bu çalışmalar vasküler demansı da kapsayan diğer demans çalışmalarıyla birleştirildiğinde (n=6888) plasebo grubundaki mortalite sıklığının rakamsal olarak donepezil hidroklorür grubundaki mortalite sıklığını aştığı görülmüştür.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS); hayatı tehdit edici bir hastalıktır ve hipertemi, kas rijiditesi, otonom instabilite, değişken bilinç durumu, serum kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme ile karakterizedir; bunlara ek olarak miyoglabinüri (rabdomiyoliz) ve akut renal yetmezlik de görülebilir.

Donepezil kullanımına bağlı NMS, özellikle eşzamanlı antipsikotik kullanan hastalarda seyrek olarak raporlanmıştır.

Eğer hastada NMS'i işaret eden semptomlar mevcutsa veya NMS'in diğer klinik belirtilerinin olmadığı durumda açıklanamayan yüksek ateş görülürse donepezil tedavisi kesilmelidir.

Memantin hidroklorür

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

Amantadin, dekstrometorfan ve ketamin gibi NMDA-antagonistleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Bu bileşikler memantin hidroklorür ile aynı reseptöre etki gösterdiğinden dolayı olabilecek yan etkiler (özellikle merkezi sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da kuvvetli görülebilir. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrar pH'ını yükselten faktörler var ise (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler) hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyete geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması, idrar 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. Yeterli veri mevcut olmadığından bu durumda olan hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Donepezil hidroklorür

Donepezil ile klinik deneyim sınırlıdır, bu sebeple, muhtemel tüm etkileşimler kaydedilmemiş olabilir. İlacı reçete eden hekim, donepezil ile şu anda bilinmemekle beraber, yeni etkileşimler olması ihtimalinin varlığından haberdar olmalıdır.

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanlarda teofilin, varfarin,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

simetidin, digoksin, tiyoridazin, risperidon ve sertralinin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorürün metabolizması, digoksin, simetidin, tiyoridazin, risperidon ve sertralinle eş zamanlı kullanılmasından etkilenmemektedir.

L-Dopa/karbidopa ile optimum tedaviyi alan Parkinsonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, 21 gün süresince donepezil hidroklorür uygulanması L-Dopa veya karbidopa kan seviyelerinde hiçbir etki oluşturmamıştır. Bu çalışmada motor aktivitede hiçbir etki görülmemiştir.

In vitro çalışmalar donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 izoenzim 3A4 ve daha az seviyede izoenzim 2D6'nın rol aldığını göstermiştir. In vitro ilaç etkileşme çalışmaları, CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ve CYP2D6 inhibitörü olan kinidinin, donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini gösterir. Bu sebeple, bu ve diğer CYP3A4 inhibitörleri (itrakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Ketokonazol, ortalama donepezil konsantrasyonlarını %30 oranında artırır. Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler, donepezil seviyelerini düşürebilir. İnhibe etme veya indükleme etkisinin önemi bilinmediğinden, bu tür ilaç kombinasyonları dikkatle kullanılmalıdır. Donepezil antikolinerjik aktiviteye sahip ilaçlarla etkileşme potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda, süksinikolin, diğer sinir ve adale bloke edici ajanlar ya da kolinerjik agonistler veya kardiyak iletim üzerine etkileri olan beta-bloker ajanlar gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavilerle sinerjik aktivite potansiyeli de bulunmaktadır.

St. Johns Wort, DOENZA COMBİ düzeyini azaltıcı bir etki gösterebilir.

Memantin hidroklorür

Memantin hidroklorürün farmakolojik etkileri ve diğer etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşmeler oluşabilir:

• Memantinin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinerjiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantinin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.

• Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantinin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA–antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir. 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,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 muhtemeldir.

• Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda INR (Uluslararası 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-doz farmakokinetik çalışmalarında memantin ile gliburid/metformin kombinasyonu veya donezepil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, memantinin galantamin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

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

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Donepezilin gebelikte kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları teratojenik etkiler göstermemiştir ancak perinatal ve postnatal toksisite gözlenmiştir. İnsanlara

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Memantinin gebelikte kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır veya sınırlı veri mevcuttur. Hayvan çalışmaları memantinin, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Donepezil hidroklorür + memantin hidroklorür kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DOENZA COMBİ gebelik döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

DOENZA COMBİ'nin içeriğindeki donepezil sıçanlarda anne sütüyle atılmakla birlikte ilacın insanlarda anne sütüyle atılıp atılmadığı konusunda bilgi bulunmamaktadır. Memantinin insanlarda anne sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. DOENZA COMBİ, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Donepezil hidroklorürün hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir (ayrıca bölüm 5.3'e bakınız).

Memantinin erkek ve dişi fertilitesi üzerine herhangi bir advers etkisi bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alzheimer tipi demans, araç kullanma performansında bozulmaya sebep olabilir veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir. Buna ek olarak DOENZA COMBİ özellikle başlangıçta veya doz artırımı esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. DOENZA COMBİ tedavisi uygulanan ve araç ve makine kullanmaya devam eden Alzheimer hastalarının, araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. DOENZA COMBİ hafif veya orta düzeyde araç veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Donepezil hidroklorür

En sık görülen istenmeyen etkiler diyare, kas krampları, halsizlik, bulantı, kusma ve uykusuzluktur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Soğuk algınlığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Halüsinasyonlar**, ajitasyon**, agresif davranışlar**, anormal rüyalar ve kabuslar**

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Senkop*, baş dönmesi,

uykusuzlukYaygın olmayan: Nöbetler*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Çok seyrek: Nöroleptik malign

sendrom

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atriyoventriküler blok

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, bulantı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlıklar

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik ve duodenal ülserler tükürük salgısında artış

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatiti de içeren karaciğer fonksiyon bozukluğu***

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları

Çok seyrek: Rabdomiyaliz****

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar kaçırma

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Bitkinlik, ağrı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyolarında minör artışlar

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Kaza

* Hastaların senkop veya nöbet için incelenmesinde kalp bloğu veya sinüs ritminde uzun duraklama olasılığı düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

** Halüsinasyon, anormal rüyalar, kabuslar, ajitasyon ve agresif davranışlar ile ilgili bildirimler doz azaltılması ya da tedaviye son verilmesi ile çözümlenmiştir.

*** Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda DOENZA COMBİ tedavisine son verilmesi düşünülmelidir**.**

**** Rabdomiyaliz, Nöroleptik Malign Sendromundan bağımsız bir şekilde donepezil tedavisinin başlangıcı veya doz artışı ile yakın zamansal ilişki olasılığı düşünülmelidir.

Memantin

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FYRG83SHY3RG83ZmXXZW56 , Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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)'dur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Somnolans

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar[1]

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar[2]

[1] Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

[2] Pazarlama sonrası izole edilmiş vaka raporlarıdır.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali, denge bozukluğu

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliliği

Çok seyrek: Nöbetler

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Dispne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit[2]

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Artmış karaciğer fonksiyon

testiBilinmiyor: Hepatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

[1] Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

[2] Pazarlama sonrası izole edilmiş vaka raporlarıdır.

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

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

Donepezil hidroklorür

Fare ve sıçanlarda tek bir oral doz olarak alınan donepezil hidroklorürün beklenen ortalama öldürücü dozu sırasıyla 45, 32 ve 15 mg/kg olup, bunlar insan için önerilen azami doz olan 10 mg'lık değerin sırasıyla yaklaşık 225, 160 ve 75 katıdır. Kolinerjik stimülasyonun dozla ilgili belirtileri hayvanlarda gözlemlenmiş olup, bunlara ani harekette azalma, yüzükoyun yatma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılama, klonik konvülsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılama, miyozis, fasikülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme dahildir. Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla tanınan kolinerjik krizle sonuçlanabilir. Adale zayıflamasının artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının söz konusu olması halinde ölümle sonuçlanabilir.
Her doz aşımı vakasında olduğu gibi, genel destek tedbirlerinden yararlanılmalıdır. Donepezil hidroklorürün doz aşımında antidot olarak atropin gibi üçüncül antikolinerjikler kullanılabilir. Etkiye göre titre edilmiş atropin sülfatın damardan verilmesi tavsiye edilir: 1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir. Glikopirolat gibi dördüncül antikolinerjiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atışında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil hidroklorürün ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

Memantin hidroklorür
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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-demans İlaçları, Antikolinesterazlar

ATC kodu: N06DA52

Donepezil hidroklorür

Etki mekanizması

Donepezil hidroklorür beyinde predominant kolinesteraz olan asetilkolinesterazın selektif ve geridönüşümlü inhibitörüdür. Donepezil hidroklorür, esas olarak santral sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirikolinestereza kıyasla bu enzimin 1000 kat daha güçlü bir inhibitörüdür.

Klinik çalışmalar

Hafif ve orta şiddette Alzheimer Hastalığı

Alzheimer tipi demanslı hastaların katıldığı klinik çalışmalarda 5 mg ve 10 mg'lık donepezil hidroklorür'ün günde tek doz alınması, dozu takiben, sırasıyla %63,6 ve %77,3'lük asetilkolinesteraz aktivitesinin (eritrosit membranlarında ölçülen) kararlı durum inhibisyonunu ortaya çıkartır. Alyuvarlardaki asetilkolinesterazın (AChE) donepezil hidroklorür tarafından inhibisyonunun, kognitif fonksiyonun seçilmiş özelliklerini inceleyen, hassas bir ölçek olan ADAS-Cog'daki değişmelerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Donepezil hidroklorürün, altta yatan nöropatolojinin seyrini değiştirme potansiyeli üzerine çalışma yapılmamıştır. Bu sebeple,donepezilin, hastalığın ilerleyişine bir etkisi olduğu düşünülmez.

Donepezilin Alzheimer tipi demansın tedavisindeki etkililiği dört plasebo kontrollü çalışmada (6 ay süreli 2 çalışma ve 1 yıl süreli 2 çalışma) araştırılmıştır.

Klinik çalışmalarda, 6 aylık donepezil tedavisinin sonucunda bir analiz yapılmıştır. Bu analizde 3 etkililik kriteri birlikte kullanılmıştır. ADAS-cog, hasta yakınından gelen bilgiler dahilinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişiklik izlenimi (CIBIC+ - global fonksiyonları ölçer), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası (CDR -

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

sosyal ortamlardaki,evdeki, hobilerindeki ve kişisel bakımdaki becerileri ölçer).

Aşağıda listelenen özelliklere uyan hastalar tedaviye cevap vermiş kabul edilmişlerdir.
Cevap = ADAS-Cog'da en az 4 puanlık gelişme CIBIC+'da kötüleşme olmaması

Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası'nda kötüleşme olmaması

	% Cevap	
	Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon N=365	Değerlendirilen popülasyon N=352
Plasebo grubu	% 10	% 10
Donepezil 5 mg kullanan grup	% 18*	% 18*
Donepezil 10 mg kullanan grup	% 21*	% 22**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil, tedaviye cevap verdiklerine karar verilen hastaların yüzdesinde doza bağımlı olarakistatistiksel acıdan önemli bir artış oluşturmuştur.

Memantin hidroklorür

Etki mekanizması

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

Memantin hidroklorür antidemans bir ilaçtır. Voltaja bağlı, orta afiniteli ve non-kompetitif bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Memantin hidroklorür, nöronal fonksiyon bozukluğuna yol açan patolojik olarak yükselmiş tonik glutamat düzeylerinin etkilerini modüle eder.

Demanslı hastaların beyninde uzun süreli artmış olan glutamat seviyeleri; Mg^{+2} iyonlarının voltaja bağlı NMDA reseptörlerini bloke etmesini önleyerek, Ca^{+2} iyonlarının hücre içine sürekli akışına sebep olur ve böylece nöronal dejenerasyona yol açar. Yapılan çalışmalar; memantin hidroklorürün NMDA reseptörlerine Mg^{+2} iyonlarına göre daha etkin bağlandığın ve böylece, Ca^{+2} iyonlarının NMDA kanalında akışını etkin olarak bloke

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ederken sinaptik salınan glutamatın yüksek konsantrasyonlarıyla kanalların geçici fizyolojik aktivasyonunu koruduğunu göstermektedir.

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, memantinin kötüye gidişi önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (%21 ve %11, p<0.0001).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

5.2 Farmakokinetik

özelliklerGenel özellikler

Donepezil hidroklorür

Emilim:

Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan dozla orantılı olarak artmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 saat olduğundan, düzenli olarak günde tek doz alınarak kararlı duruma aşamalı olarak ulaşır. Tedaviye başlandıktan sonra 3 hafta içinde yaklaşık kararlı duruma ulaşılır. Bir kere kararlı duruma ulaşıldıktan sonra, plazmadaki Donepezil hidroklorür konsantrasyonları ve onunla ilgili farmakodinamik aktivite geçen günlerle çok az değişme gösterir. Donepezil Hidroklorür absorbsiyonu yiyeceklerden etkilenmemektedir.

Dağılım:

Donepezil hidroklorür yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit olan 6-O-desmetildonepezilin plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün muhtelif vücut dokularındaki dağılımı kesin şekilde incelenmemiştir. Bununla birlikte, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan bir kütle dengesi incelemesinde 14C-işaretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasından 240 saat sonra ilacın yaklaşık %28'i açığa çıkmamıştır. Bu, donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinin vücutta 10 günden uzun süre kalıcı olabileceklerini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Donepezil hidroklorür sitokrom P450 sistemi (özellikle CYP3A4 ve daha az olarak da CYP2D6 izoenzimleri) tarafından henüz hepsi tamamlanmamış olan çok sayıda metabolite çevrilir. 14 C-işaretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasının ardından, alınan dozun yüzde oranıyla ifade edilen plazma radyoaktivitesine göre temel olarak, bozulmamış donepezil hidroklorür (%30), 6-O-desmetil donepezil (%11-donepezil hidroklorür aktivitesine benzer aktivite gösteren tek metaboliti), donepezil-cis-N-oksid (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 5-O-desmetil donepezil glukuronit konjugatı (%3) belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Alınan dozun yaklaşık %57'si idrarla atılırken (%17'si değişmemiş donepezildir), %14.5'i dışkı ile atılmış olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahın esas atılım yolları olduğunu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

göstermektedir. Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dolaşıma girdiğini gösterecek bir kanıt bulunmamaktadır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 70 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan dozla orantılı olarak artar. Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda karalı hal konsantrasyonları yükselmiştir, ortalama EAA değerinde %48 ve ortalama C_{maks} değerinde %39 artış olur.

Memantin hidroklorür

Emilim:

Oral olarak kullanılan memantin hidroklorürün mutlak biyoyararlanımı 3-8 saatlik Tmaks değeri ile yaklaşık %100'dür. Besinlerin memantin hidroklorür absorpsiyonu üzerinde herhangibir etkisi bildirilmemiştir.

Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar ile, 70-150 ng/ml (0.5-1 mikromol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren kararlı durum plazma konsantrasyonları elde edilmiştir. 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 hidroklorür %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Memantin hidroklorür oral olarak alındıktan sonra %80'i değişmemiş olarak kanda bulunur. Memanti hidroklorürün başlıca ana metabolitleri N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinde NMDA-antagonisti aktivitesi bulunmamaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda sitokrom P450 enzim sistemi tarafından katalizlenen herhangi bir reaksiyon saptanmamıştır. Oral olarak uygulanan ^{14}C-memantin kullanılarak yapılan çalışmada, 20 gün içinde dozun yaklaşık %84'ünün geri kazanıldığı, %99'dan fazlasının renal olarak atıldığı saptanmıştır.

Eliminasyon:

Memantin hidroklorür terminal yarı ömrü (t1/2) 60-100 saattir. Monoeksponansiyel şekilde elimine olur. Normal renal fonksiyonu olan gönüllülerde yapılan çalışmalarda, total klerens 170

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ml/dakika/1.73 m2 ‘ye kadar yükselmiştir. Toplan klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır. Renal klirens, olasılıkla katyonik taşıyıcı proteinleri aracılığıyla, tübüler reabsorbsiyon şeklinde olur. Alkali idrar durumunda memantin hidroklorürün renal eliminasyonu 7-9 kat azalabilir. İdrarın alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryan diyete geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucunda 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 memantinin frontal kortekste 0.5 mikromol olan ki değerini (ki = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet, ırk ve sigara içme alışkanlığının donepezil hidroklorürün plazma konsantrasyonları üzerinde önemli sayılabilecek klinik bir etkisi yoktur. Donepezilin farmakokinetiği sağlıklı yaşlılarda, Alzheimer hastalarında veya vasküler demanslı hastalarda tam olarak incelenmemiştir. Ancak hastalardaki ortalama plazma seviyeleri sağlıklı genç gönüllülerdekine yakındır.

Hafif ya da orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, donepezilin kararlı durum konsantrasyonunda artış gözlenmiştir; EAA ortalamasında %48, C_{maks} ortalamasında %39 (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Donepezil hidroklorür

Genel

Deney hayvanları üzerinde yapılan kapsamlı deneyler bu bileşiğin amaçlanan kolinerjik stimülator etkisi haricinde çok az etki yaptığını göstermiştir. (bkz. Bölüm 4.9).

Mutajenite

Donepezil, bakteri ve memeli hücresi mutasyon analizlerinde mutajenik bulunmamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İn vitro ortamda, hücreler için aşırı toksik değerlerdeki ve kararlı durum plazma konsantrasyonlarından 3000 kat fazla konsantrasyonlarda bazı klastojenik etkiler gözlemlenmiştir ancak in vivo fare mikronukleus modelinde hiçbir klastojenik veya diğer genotoksik etkiler gözlemlenmemiştir.

Sıçanlarda ve farelerde yürütülen uzun süreli karsinojenite çalışmalarında donepezilin onkojenik potansiyeline dair bir kanıt elde edilememiştir.

Donepezil hidroklorür sıçanlarda fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir ve sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır; ancak insan dozunun yaklaşık 50 katı ilaç uygulanan hamile sıçanlarda, ölü doğumlarda bir artış ve doğumdan sonrası yaşayan yavruların sayısı üzerinde hafif bir etkisi olmuştur.

Memantin hidroklorür

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 preklinik işaretler, vakuolizasyon ve nekrozdan önce görülmektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan deneyhayvanlarında uzun süreli yapılan çalışmalarda bu etkiler görülmediğinden, bu bulguların klinikbağlantısı bilinmemektedir.

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

Lizozomlarda memantin birikimine ilişkin pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikme ile akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında bir ilişki olması olasıdır. Etki, kemirgenlerde, sadece yüksek dozlarda görülmektedir. Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart deneyler sonucu, genotoksisite gözlenmemiştir. Fareler ve sıçanlarda, ömür boyu yapılan çalışmalarda, hiçbir karsinojenite bulgusuna rastlanmamıştır. Memantin, maternal toksik dozlarda dahi, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ve üretkenliğe ilişkin hiçbir advers etki saptanmamıştır.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (avicel PH102)

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz PH200

Krospovidone CL

L-HPC LH11

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Titanyum dioksit

PEG

Demir oksit sarı (E172)

Kinolin sarısı (E104)

Indigo karmin (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet, PVC/ PE/ PVDC/ Alüminyum blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.

34394 Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/572

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

29.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLEME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83M0FyRG83SHY3RG83ZmxXZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys