

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMEMBA 10 mg/20 mg dağılabilir tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Donepezil hidroklorür 10 mg

Memantin hidroklorür 20 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sukraloz 15mg

Sorbitol 35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Dağılabilir tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bir tarafında "1020" baskısı olan bikonveks dağılabilir tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

REMEMBA hafif ve orta şiddette 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. REMEMBA akşamları yatmadan hemen önce oral olarak alınmalıdır. Tedaviye verilecek en erken klinik cevapların alınması ve REMEMBA 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 REMEMBA 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 mg'dır. Terapötik etkinin artık olmadığına dair bir kanıt varlığında veya hasta tedaviyi tolere etmiyorsa memantin bırakılması düşünülmelidir.

## Memantin için doz titrasyonu

Önerilen maksimum günlük doz günde 20 mg'dır. İstenmeyen etki riskini azaltmak için, idame dozuna ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde ulaşılmalıdır:

1. hafta (gün 1-7):

Hasta 7 gün boyunca, günde 5 mg almalıdır.

2. hafta (gün 8-14):

Hasta 7 gün boyunca, günde 10 mg almalıdır.

3. hafta (gün 15-21):

Hasta 7 gün boyunca, günde 15 mg almalıdır.

4. haftadan itibaren:

Hasta günde 20 mg almalıdır.

## Uygulama şekli:

REMEMBA ağızdan kullanım içindir.

REMEMBA, her gece yatmadan önce içilir. Tabletler bir bardak su yardımıyla yutulabilir.

Yutma güçlüğü çeken hastalarda tabletler, 1 bardak su (100-200ml) içerisinde dağıtılarak uygulanabilir. Tablet suyun içerisinde hızla dağılır ve su içerisinde ince bir süspansiyon oluşturmak üzere karıştırılır. Süspansiyon içildikten sonra, bardakta kalabilecek herhangi bir kalıntı, az miktarda su ile yeniden süspansiyon haline getirilerek içilmelidir. Tabletler ayrıca bir yemek kaşığı su içerisinde disperse edilerek direkt olarak uygulanabilir.

Dağılabilen tabletler sadece su ile alınmalı, süt ya da meyve suyuyla karıştırılmamalıdır.

## 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 artırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klirensi 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 artırılmalıdır. Stabil alkolik sirozu olan 10 hasta ile yapılan çalışmalar sonucunda donepezil hidroklorür

klrensının %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:**

REMEMBA'nın çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

REMEMBA geriyatrik popülasyonda yukarıda belirtilen dozlarda kullanılabilir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Memantin hidroklorüre, donepezil hidroklorüre, piperidin türevlerine ya da REMEMBA'nın 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 düşünölmelidir.

Gastrointestinal Durumlar: Kolinomimetikler gastrik asit üretimini yükseltebilir. Ülser hikayesi olan veya eş zamanlı nonsteroid antiinflatuar 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.

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.

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

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 popölasyon için beklenen bir sonuçtur.

Ölümöl olan ya da olmayan vasküler olayların analizi, donepezil hidroklorür grubunda plaseboya kıyasla görölme 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 görölmüştür.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS); hayatı tehdit edici bir hastalıktır ve hipertemi, kas rijiditesi, otonom instabilite, değışken bilinç durumu, serum kreatin fosfokinaz seviyelerinde

yükselme ile karakterizedir; bunlara ek olarak miyoglobüri (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.

İdrar pH'ını 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 alınması olabilir. Ayrıca idrar pH'sı 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.

#### Sukraloz için uyarı

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Sorbitol için uyarı

Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### *Donepezil hidroklorür*

Donepezil ile klinik deneyim sınırlıdır, bu sebeple, muhtemel tüm etkileşimler kaydedilmiş 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, simetidin, digoksin, tiyridazin, risperidon ve sertralinin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorürün metabolizması, digoksin, simetidin, tiyridazin, 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 (itakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, ketokonazol, ortalama donepezil konsantrasyonlarını %30 oranında arttırmıştır. 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 antikolinergik 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, REMEMBA düzeyini azaltıcı bir etki gösterebilir.

### *Memantin hidroklorür*

Memantin hidroklorürün farmakolojik etkileri ve diğer etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşmeler 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. Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.

- Amantadin ile aynı renal katyonik taşıma sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.

- Memantin, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT’li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.

- Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda Uluslararası normalize edilmiş oran (INR ) 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 kombinasyonu veya donepezil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, memantin 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):**

REMEMBA’in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri rapor edilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

### **Gebelik dönemi**

Hamilelerde donepezil ve memantin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde donepezil ile yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemekle beraber

doğum öncesi ve sonrası toksisite gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Memantin ile yapılan hayvan çalışmaları, insan maruziyetinden aynı veya biraz daha yüksek olan maruz kalma seviyelerinde intrauterin büyümeyi azaltma potansiyeli göstermektedir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

REMEMBA gebelik döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

REMEMBA'nın içeriğindeki donepezil ve memantinın anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Memantinın insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, memantinın lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. REMEMBA, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

Hayvan çalışmaları memantinın, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

### **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 REMEMBA özellikle başlangıçta veya doz artırımını esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. REMEMBA tedavisi uygulanan ve araç ve makine kullanmaya devam eden Alzheimer hastalarının, araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. REMEMBA hafif veya orta düzeyde araç veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

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, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Nöbetler\*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom

### **Kardiyak hastalıkları**

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

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Karaciğer fonksiyon bozuklukları, hepatit\*\*\*

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kızarıklık, kaşıntı

### **Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas krampları

Çok seyrek: Rabdomiyoliz\*\*\*\*

## **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 konsantrasyonlarında 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 ve kabuslar doz azaltılması ya da tedaviye son verilmesi ile çözümlenmiştir.

\*\*\* Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda REMEMBA 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 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<sup>1</sup>

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar<sup>2</sup>

### **Sinir sistemihastalıkları**

Yaygın: Sersemlik hali, denge bozukluğu

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliliği

Çok seyrek: Nöbetler

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

### **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Konstipasyon

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit<sup>2</sup>

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Artmış karaciğer fonksiyon testi

Bilinmeyen: Hepatit

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

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

<sup>1</sup> Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

<sup>2</sup> Pazarlama sonrası izole edilmiş vaka raporlarıdır.

### **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 ve 32 mg/kg olup, bunlar insan için önerilen azami doz olan 10 mg'lık değerin sırasıyla yaklaşık 225 ve 160 katıdır. Kolinerjik stimülasyonun dozla ilgili belirtileri hayvanlarda gözlemlenmiş olup, bunlara ani harekette azalma, yüzükoyun yatma 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 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 butirikolinesteraza 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 (Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği)'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 - 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 olarak istatistiksel açıdan 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 bulunduğu 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 bloke 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 alışmalar; memantin hidroklorürün NMDA reseptörlerine  $Mg^{+2}$  iyonlarına göre daha etkin bağlandığını ve böylece,  $Ca^{+2}$  iyonlarının NMDA kanalında akışını etkin olarak bloke ederken sinaptik salınan glutamatın yüksek konsantrasyonlarıyla kanalların geçici fizyolojik aktivasyonunu koruduğunu göstermektedir.

#### Klinik alışmalar

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalarında (Mini mental durum muayenesi- MMSE 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 (Klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi (CIBIC-plus)):  $p=0,025$ ; Alzheimer Hastalığı İşbirliği alışması-Günlük yaşam aktiviteleri (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; şiddetli yıkım ölçeği- SIB  $p=0,002$  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 (İleri taşınmış son gözlem- LOCF), ADAS-cog ( $p=0,003$ ) 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 yürütölen 6 farklı faz III, plasebo kontrollö, 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,  $p<0,0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### *Donepezil hidroklorür*

#### Emilim:

Oral yolla alınan donepezil iyi absorbe edilir. Bağıl biyoyararlanımı %100'dür. 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 absorpsiyonu 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 <sup>14</sup>C-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 hem idrarla değişmeden atılmakta hem de sitokrom P450 sistemi tarafından (CYP 2D6 ve 3A4) başlıca 2'si aktif olmak üzere 4 ana metabolite çevrilmiştir. <sup>14</sup>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-Odesmetil donepezil (%11-donepezil hidroklorür aktivitesine benzer aktivite gösteren tek metaboliti), donepezil-cis-N-oksit (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 5-Odesmetil donepezil glukuronit konjugatı (%3) belirlenmiştir. Donepezil Hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dolaşıma girdiğini gösterecek hiçbir belirti bulunmamaktadır.

#### 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 göstermektedir.

#### 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 Cmaks değerinde %39 artış olur.

#### **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, Cmaks ortalamasında %39 (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

#### *Memantin hidroklorür*

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar ile, 70-150 ng/ml (0,5-1 µmol) 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 alınan <sup>14</sup>C-memantin hidroklorür ile yapılan çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere dozun ortalama %84'ü 20 gün içerisinde atılmıştır.

#### Eliminasyon:

Memantin hidroklorür terminal yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) 60-100 saattir. Monoeksponansiyel şekilde elimine olur. Normal renal fonksiyonu olan gönüllülerde yapılan çalışmalarda, total klerens 170 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> '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 memantin frontal kortekste 0,5 µmol olan  $ki$  değerini ( $ki$  = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

### **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.

##### Mutajenite

Donepezil, bakteri ve memeli hücresi mutasyon analizlerinde mutajenik bulunmamıştır.

Donepezil hidroklorür ters bakteri mutasyonunda ve fare lenfoma testlerinde genotoksik değildir. Kromozomal değişim testlerinde, *in 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

klastrojenik veya diğerk genotoksik etkiler gözlemlenmemiştir ve *in vivo/in vitro* UDS testlerinde hiçbir DNA hasarı gözlemlenmemiştir.

#### Karsinojenite

Donepezil hidroklorür için CD-1 farelerinde yapılan ve 180 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 1100 katı veya mg/m<sup>2</sup> cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 90 katı) dozuna kadar ilaç verilen 88 haftalık bir karsinojenite çalışmasında, veya Sprague-Dawley sıçanlarına 30 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 180 katı veya mg/m<sup>2</sup> cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 30 katı) dozuna kadar ilaç verilen 104 haftalık bir karsinojenite çalışmasında karsinojenik potansiyeli olabileceğine dair bir kanıt elde edilmemiştir.

#### Doğurganlık

Donepezil hidroklorür, 10 mg/kg/gün (mg/m<sup>2</sup> cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 8 katı) dozuna kadar olan dozlarda sıçanlarda doğurganlık üzerinde çiftleşme dönemi siklusunun hafifçe uzaması dışında hiçbir etki yapmamıştır. Donepezil hidroklorür sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik etkili bulunmamıştır. Hamile sıçanlarda 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda ölü doğumlar ve yeni doğanın hayatta kalması üzerine hafif etkileri olmuştur (bkz. Bölüm 4.6 – Gebelik ve laktasyon).

#### *Memantin hidroklorür*

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında, memantin benzeri diğerk NMDA-antagonistleri, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) oluşturmuştur. Ataksi ve diğerk 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, özgün oftalmoskopik incelemeler, herhangi bir oküler değişikliği ortaya koymamıştır.

Lizozomlarda memantin birikimine ilişkin pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğerk 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 yapılan uygulamalarda, fetal büyümenin azaldığı görülmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sorbitol

Kolloidal silikon dioksit

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Sukraloz

Krospovidon

Nane aroması

Magnezyum stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 dağılabilir tablet, opak PVC/PE/PVdC-Alüminyum folyo blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyallerin bertarafının 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliği hükümlerine göre yapılması gerekmektedir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ARDİ FARMA İLAÇ PAZARLAMA TİC. LTD. ŞTİ.

Teknopark İstanbul, Sanayii Mah. Teknopark Bulvarı

No: 1 / 4 A 101 Pendik 34906 İstanbul

Tel: 0 216 518 83 90

Faks: 0 216 518 83 92

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

2019/291

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**