

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEZİRA COMBİ 10 mg/28 mg UZATILMIŞ SALIMLI SERT KAPSÜL

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 9,12 mg donepezile eşdeğer 10 mg donepezil hidroklorür ve 23,27 mg memantine eşdeğer 28 mg memantin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)60 mg

Sukroz.....110 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salımlı memantin hidroklorür kaplı pelletleri ve donepezil hidroklorür içeren hızlı salımlı karışımı içeren kapsül.

Koyu mavi renkli opak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Günde bir kez 10 mg donepezil hidroklorür tedavisi ile stabilize edilen hastalarda, orta ve şiddetli Alzheimer tipi demansın tedavisinde endikedir.

4.2 .Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

DEZİRA COMBİ'nin günlük önerilen dozu; 10 mg/ 28 mg'dir.

Memantin tedavisi ile stabil olmayan, sadece donepezil tedavisi ile stabil hastalarda

Sadece 10 mg donepezil tedavisi alan hastalar için; önerilen başlangıç dozu 10 mg/ 7 mg'dır.

Günde bir kez akşam alınmalıdır. Bu doz, önerilen 10 mg/ 28 mg idame dozuna 7 mg'lik artışlarla çıkartılmalıdır. Doz artışları için önerilen zaman aralığı minimum 1 haftadır. Doz artışı sadece önceki uygulanan doz hasta tarafından iyi tolere edilirse gerçekleştirilmelidir. Günlük maksimum doz 10 mg/ 28 mg olarak belirtilmiştir.

Hem donepezil hem de memantin tedavisi ile stabil hastalarda

Hem donepezil (günde 10 mg) hem de memantin (günde 2 kez 10 mg ya da günde bir kez 28 mg uzatılmış salım) tedavisi ile stabil hastalarda, DEZİRA COMBİ 10 mg/ 28 mg tedavisine geçilebilmektedir ve bu tedavi günde bir kez akşamları uygulanmalıdır. Hastalar, ayrı uygulanan memantin ve donepezil son dozunu takip eden günde DEZİRA COMBİ tedavisine başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

DEZİRA COMBİ yiyeceklerle birlikte ya da ayrı alınabilir. DEZİRA COMBİ kapsüller bütün olarak alınabilir veya açılıp elma püresi üzerine serpilebilir ve çiğnenmeden yutulur. DEZİRA

COMBİ kapsülün tüm içeriği tüketilmelidir; doz bölünmemelidir. Elma püresi üzerine açıldığı ve serpiştirildiği durum hariç DEZİRA COMBİ kapsüller bütün yutulmalıdır. DEZİRA COMBİ kapsüller bölünmemeli, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği hastaları için doz azaltılması önerilmektedir. Hafif- orta böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Memantin tedavisi ile stabil olmayan sadece donepezil tedavisi ile stabil hastalarda

Memantin tedavisi ile stabil olmayan sadece günde 10 mg donepezil tedavisi ile stabil ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (Cockcroft-Gault eşitliği ile hesaplanan kreatinin klerensi 5-29 mL/dak) için DEZİRA COMBİ'nin önerilen başlangıç dozu günde bir kez akşamları alınan 10 mg donepezil hidroklorür/ 7 mg memantin hidroklorür'dür. Önerilen idame dozu olan günde bir kez akşamları alınacak 10 mg/ 14 mg dozuna minimum bir hafta sonra geçilmelidir.

Hem donepezil hem de memantin tedavisi ile stabil hastalarda

Hem donepezil (günde 10 mg) hem de memantin (günde 2 kez 5 mg ya da günde bir kez 14 mg uzatılmış salım) tedavisi ile stabil ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda günde bir kez akşam uygulanacak DEZİRA COMBİ 10 mg/ 14 mg tedavisine geçilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derece karaciğer yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerindeki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Memantin hidroklorüre, donepezil hidroklorüre, piperidin türevlerine ya da içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırıduyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anestezi

DEZİRA COMBİ'nin aktif maddelerinden biri olan ve bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşemesini artırabilir.

Kardiyovasküler durumlar

Farmakolojik etkileri nedeniyle kolinesteraz inhibitörleri kalp atım hızı üzerinde vagotonik etkiler sergileyebilir (örn. bradikardi). Bu etkinin olasılığı özellikle “hasta sinüs sendromu” olan hastalar veya sinoatriyal ya da atrioventriküler blok gibi supraventriküler kardiyak iletim sorunları olan hastalar için önemli olabilir.

DEZİRA COMBİ'nin etkin maddelerinden biri olan donepezil kullanımı ile ilişkili senkopal epizodlar ve nöbetler bildirilmiştir. Bu tür hastalar söz konusu olduğunda kalp bloğu veya uzamış sinüzal duraklamalar oluşması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Peptik ülser ve gastrointestinal kanamalar

Primer etkileri nedeniyle kolinesteraz inhibitörlerinin, kolinerjik aktiviteyi artırmalarına bağlı olarak gastrik asit sekresyonunu artırmaları beklenmektedir. Bununla birlikte, donepezilin 5 mg/gün ila 10 mg/gün doz aralığında plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artış gösterilmemiştir. Ülser hikayesi olan veya eş zamanlı nonsteroidal antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) alanlar gibi ülser gelişme riski yüksek olan hastalar aktif olarak veya belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir.

Bulantı ve kusma

Donepezilin öngörülebilen farmakolojik özelliklerinin sonucu olarak, tedaviye başlandığında diyare, mide bulantısı ve kusma bildirilmiştir. Çoğu durumda, bu etkiler hafif ve geçici olmasına rağmen, bazen bir ila üç hafta boyunca devam edebilmektedir ve donepezilin sürekli kullanımı sırasında bu etkiler ortadan kalkmaktadır. Tedavi başlangıcında hastalar yakından gözlemlenmelidir.

Genitoüriner durumlar

Donepezil klinik çalışmalarında gözlenmemiş olmasına rağmen, kolinomimetikler mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.

İdrar pH'sını yükselten faktörler; memantinün üriner eliminasyonunu azaltabilmektedir. Bunun sonucunda memantinün plazma seviyesi artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrarın alkali olduğu durumlar

Memantinün klerensi alkali idrar koşulları altında azalmaktadır. Bu nedenle, idrar pH'sının alkali duruma doğru değişimi ilacın birikimine ve advers etkilerde olası bir artışa yol açabilmektedir. Diyet, hastanın klinik durumu (örn. renal tübüler asidoz ya da ciddi idrar yolu enfeksiyonları) ve ilaçlar (örn. karbonik anhidraz inhibitörleri, sodyum bikarbonat) nedeniyle idrar pH'sı değişmektedir. Bu koşullar altında, memantin dikkatli kullanılmalıdır.

Nöbetler

Kolinomimetikler, jeneralize konvülsiyonlara yol açabilirler. Ancak, nöbetler Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir.

Kolinomimetikler ekstrapramidal semptomların görülmesine veya şiddetlenmesine yol açabilir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

NMS, hipertermi, kas katılığı, otonomik instabilite, bilinç değişikliği ve artmış serum kreatinin fosfokinaz seviyeleri ile karakterize olan ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durumdur. Donepezil kullanımı ile özellikle eş zamanlı olarak antipsikotik ilaç kullanan hastalarda çok nadir olarak bildirilmiştir. Ek belirtiler miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut renal yetmezlik olabilir. Eğer hastada NMS'e işaret eden bulgu ve semptomlar gelişirse veya NMS'in ek klinik göstergeleri olmaksızın açıklanamayan yüksek ateş ortaya çıkarsa tedaviye ara verilmelidir.

Pulmoner durumlar

Kolinomimetik etkileri sebebiyle, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DEZİRA COMBİ'nin diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri ile, kolinerjik sistem agonist veya antagonistleri ile eş zamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Vasküler Demans Klinik Çalışmalarında Mortalite

Olası veya muhtemel vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağlayan bireyler üzerinde 6 ay süreli üç klinik çalışma yürütülmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı yalnızca vasküler sebeplerden kaynaklı görünen hastaların belirlenmesi ve Alzheimer hastalarının hariç tutulması için tasarlanmıştır. İlk çalışmada 5 mg donepezil hidroklorür alan, 10 mg donepezil hidroklorür alan ve plasebo grubu hastalarda ölüm oranları sırası ile 2/198 (%1,0), 5/206 (%2,4) ve 7/199 (%3,5) olmuştur. İkinci çalışmada ölüm oranları sırasıyla 4/208 (%1,9), 3/215 (%1,4) ve 1/193 (%0,5) olmuştur. Üçüncü çalışmada ise ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür alan ve plasebo grubu hastalarda sırasıyla 11/648 (%1,7) ve 0/326 (%0) olmuştur. Bu üç VaD çalışmasındaki ölüm oranları kombine edildiğinde donepezil hidroklorür grubu için sayısal olarak (%1,7) plasebo grubundakinden (%1,1) yüksek olmuştur, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hem donepezil hidroklorür alan gruptaki hem de plasebo grubundaki ölümlerin büyük çoğunluğu, altta yatan vasküler hastalığı olan yaşlı hastalardan oluşan bu grupta beklenebileceği üzere çeşitli vasküler kaynaklı nedenlerden gerçekleşmiş görülmektedir. Tüm ciddi ölümcül olmayan ve ölümcül olan vasküler vakalar analiz edildiğinde, plasebo grubuna kıyasla donepezil hidroklorür grubunda görülme sıklığı bakımından fark görülmemiştir.

Alzheimer hastalığı çalışma verileri birleştirildiğinde (n=4146) ve bu Alzheimer hastalığı çalışmaları vasküler demans çalışmaları dahil diğer demans çalışmaları ile birleştirildiğinde (total n=6888) plasebo guruplarındaki ölüm oranları donepezil hidroklorür gruplarındakinden sayısal olarak fazla olmuştur.

Memantin diğer N-metil-D-aspartat (NMDA) Antagonistleri ile birlikte kullanımı

Memantin diğer N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistleri (amantadin, ketamin ve dekstrometorfan) ile kombinasyonu sistematik olarak değerlendirilmemiştir ve bu nedenle dikkatli uygulanmalıdır.

DEZİRA COMBİ, sukroz ve laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı,

galaktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu, Lapp laktaz yetmezliği veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin

Memantin farmakolojik etkileri ve etki mekanizması dolayısıyla aşağıdaki etkileşimler meydana gelebilir:

- Etki mekanizmalarından dolayı, L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkilerinin, memantin gibi N-metil-D-aspartam (NMDA)-antagonistleri ile eş zamanlı kullanımıyla artabilir. Barbitürat ve nöroleptiklerin etkileri ise azalabilir. Memantin antismazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile eş zamanlı uygulanması etkilerini değiştirebilir ve doz ayarlanmasını gerekli kılabilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeniyle memantin ve amantadinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. İki bileşik de NMDA-antagonistleridir. Aynı durum ketamin ve dekstometorfan için de geçerli olabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Ek olarak memantin ve fenitoin kombinasyonunun olası riskine ilişkin yayımlanmış bir vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyon iletim sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin gibi diğer etkin maddeler de muhtemel olarak memantin ile etkileşime girip plazma seviyelerini artırarak potansiyel risk oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiazid (HCT) ile veya HCT içeren herhangi bir kombinasyon ile eş zamanlı olarak uygulandığında muhtemel olarak HCT serum seviyeleri azalabilir.
- Memantin ile pazarlama sonrası deneyimlerde eş zamanlı olarak varfarin ile tedavi edilen hastalarda, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran [International Normalized Ratio (INR)] artışları izole vakalarda raporlanmıştır. Herhangi bir nedensellik ilişkisi kanıtlanmış olmasa da eş zamanlı olarak oral antikoagülan tedavisi gören hastalarda protrombin zamanının veya INR'nin yakın takibi önerilmektedir.

Genç, sağlıklı gönüllülerdeki tek doz farmakokinetik çalışmalarında, memantin gliburid/metformin ile veya donepezil ile ilaç- ilaç etkileşimi gözlemlenmemiştir.

Genç, sağlıklı gönüllülerdeki bir klinik çalışmada, memantin galantamin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir.

Memantin *in vitro* olarak CYP 1A2/ 2A6/ 2C9/ 2D9/ 2E1/ 3A, flavin içeren monooksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonu inhibe etmemiştir.

Memantin idrarı alkali yapan ilaçlarla birlikte kullanımı

Memantin klerensi, pH=8'de alkali idrar koşulları altında yaklaşık %80 oranında azalmaktadır. Bu nedenle, idrar pH'sının alkali duruma doğru değişimi ilacın birikimine ve advers etkilerde olası bir artışa yol açabilmektedir. İdrar pH'sının değişmesine neden olan ilaçlar (örn. karbonik anhidraz inhibitörleri, sodyum bikarbonat) ile memantin dikkatli kullanılmalıdır.

Donepezil

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanlarda teofilin, varfarin, simetidin veya dijitoksin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorür metabolizması

eş zamanlı dijitoksin veya simetidin uygulanmasından etkilenmez. *In vitro* çalışmalar CYP 450 izoenzimi 3A4'ün ve küçük bir dereceye kadar 2D6'nın donepezil metabolizmasına dahil olduğunu göstermektedir. *In vitro* ilaç etkileşim çalışmaları sırasıyla CYP3A4 ve 2D6 inhibitörü olan ketokonazol ve kinidinin donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Dolayısıyla, bunlar ve itrakonazol ve eritromisin gibi diğer CYP3A4 inhibitörleri ve fluoksetin gibi CYP2D6 inhibitörleri donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılmış bir çalışmada ketokonazol, ortalama donepezil konsantrasyonunu %30 kadar artırmıştır.

Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler donepezil seviyelerini düşürebilir. İnhibe edici veya indükleyici bir etkinin büyüklüğü bilinmediği için bu tür kombinasyonlar dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Donepezil hidroklorürün antikolinergik etkisi olan ilaçlarla etkileşme potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca kardiyak iletim üzerinde etkisi olan süksinilkolin, diğer nöromusküler blok yapan ilaçlar veya kolinerjik agonistler veya beta-blokörler gibi ilaçların dahil olduğu eş zamanlı tedaviler ile sinerjistik aktivite potansiyeli bulunmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

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

Gebelik dönemi

DEZİRA COMBİ'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/ fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik önceki güvenlik verileri). İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

DEZİRA COMBİ, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Organogenez dönemi boyunca sıçanlara memantin (2, 6 veya 18 mg/kg/gün dozlarında) oral olarak verildiğinde en yüksek dozda fetüslerde iskelet ossifikasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Gelişimsel advers etkiler için en yüksek etkisiz doz (6 mg/kg), vücut yüzey alanı (mg/m²) dikkate alındığında önerilen 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun insan günlük dozunda memantin dozunun 2 katıdır.

Organogenez dönemi boyunca tavşanlara memantin (3, 10 veya 30 mg/kg/gün dozlarında) oral olarak verildiğinde gelişimsel advers etkiler gözlemlenmemiştir. 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda memantin dozunun yaklaşık 20 katı olan en yüksek doz (mg/m² olarak) test edilmiştir.

Sıçanlarda, memantin (2, 6 veya 18 mg/kg/gün) çiftleşme öncesinde ve sırasında, ve dişilerde organogenez dönemi boyunca veya emzirme boyunca süten kesmeye kadar oral olarak uygulanmıştır. En yüksek dozda, fetüste iskelet ossifikasyonunda azalma ve yavruların vücut ağırlığında azalma saptanmıştır. Gelişimsel advers etkiler için en yüksek etkisiz doz (6 mg/kg/gün), mg/m² olarak 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda memantin dozunun 2 katıdır.

Sıçanlarda, memantin (2, 6 veya 18 mg/kg/gün) gebeliğin son döneminden başlayıp emzirme boyunca ve emzirme bitinceye kadar oral olarak uygulandığında test edilen en yüksek dozda yavruların vücut ağırlığında azalma saptanmıştır. En yüksek etkisiz doz (6 mg/kg/gün), mg/m² olarak önerilen 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun insan günlük dozunda memantin dozunun 2 katıdır.

Organogenez sırasında sıçanlara ve tavşanlara donepezilin oral yoldan uygulanması, herhangi bir gelişimsel advers etkiye yol açmamıştır. En yüksek dozlar (sırasıyla 16 ve 10 mg/kg/gün), sırasıyla mg/m² olarak 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda donepezilin dozu yaklaşık 15 ve 7 katı olarak belirlenmiştir.

Donepezilin (1, 3 veya 10 mg/kg/gün) son hamilelik döneminde ve emzirme döneminde süten kesilmeye kadar sıçanlara ağızdan verilmesi, test edilen en yüksek dozda ölü doğum ve yavru ölümlerinde bir artışa neden olmuştur. En yüksek etkisiz doz (3 mg/kg/gün), mg/m² olarak 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda donepezil dozunun yaklaşık 3 katıdır.

Laktasyon Dönemi

Memantin veya donepezilin anne sütüne geçip geçmediği, beslenen infant üzerindeki etkileri veya DEZİRA COMBİ veya metabolitlerinin süt üretimi üzerindeki etkileri konusunda veri bulunmamaktadır.

Emzirmenin gelişim ve sağlık üzerine yararları, annenin DEZİRA COMBİ'ye olan klinik ihtiyacı ve anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki veya DEZİRA COMBİ'nin annenin altta yatan durumu üzerindeki olası advers etkileri dikkate alınmalıdır. Bu sebeple, DEZİRA COMBİ kullanan annelerin emzirmesi tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Memantin erkek ve dişi sıçanlarda üreme yeteneği ya da fertilite üzerine olumsuz etkisi olmamıştır.

Donepezilin erkek ve dişi farelerde fertilite üzerine etkisi olmamıştır.

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 DEZİRA COMBİ özellikle başlangıçta veya

dozartırımını esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. DEZİRA 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. DEZİRA COMBİ, araç veya makine kullanma kabiliyetini hafif veya orta düzeyde azaltabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Soğuk algınlığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

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 hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atrioventriküler blok

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, mide bulantısı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlık

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik ve duodenal ülserler, fazla tükürük salgılanması

Hepato-biliyer bozukluklar

Seyrek: Hepatit dahil karaciğer fonksiyon bozuklukları***

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Kas krampları

Çok seyrek: Rabdomiyoliz****

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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, ajitasyon ve agresif davranışlar ile ilgili bildirimler doz azaltılması ya da tedaviye son verilmesi ile çözümlenmiştir.

***: Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda donepezil tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

****: Donepezil başlatılması veya doz artışı ile yakın geçici ilişkili ve NMS'den bağımsız ortaya çıkan rabdomiyoliz.

Memantin

Hafif, orta ve şiddetli demans hastalarında 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

İmmünsistem bozuklukları

Yaygın: İlaç aşırı duyarlılığı

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın:	Somnolans
Yaygın olmayan:	Konfüzyon, halüsinasyonlar ¹
Bilinmiyor:	Psikotik reaksiyonlar ²

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Sersemlik hali, denge bozukluğu
Yaygın olmayan:	Yürüyüş anormalliği
Çok seyrek:	Nöbetler

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan:	Kalp yetmezliği
-----------------	-----------------

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Hipertansiyon
Yaygın olmayan:	Venöz tromboz/ tromboembolizm

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Yaygın:	Dispne
---------	--------

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Konstipasyon
Yaygın olmayan:	Kusma
Bilinmiyor:	Pankreatit ²

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın:	Artmış karaciğer fonksiyon testi
Bilinmiyor:	Hepatit

Genel bozukluklar

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.

Memantin ve donepezilin pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers etkiler tespit edilmiştir. Bu advers etkiler gönüllü olarak belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan rapor edilmiştir, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek ya da ilaca maruziyetle nedensel bir ilişki kurabilmek her zaman mümkün değildir.

Memantin

Akut böbrek yetmezliği, agranülositoz, konjestif kalp yetmezliği, hepatit, lökopeni (nötropeni de içeren), pankreatit, pansitopeni, Steven-johnson sendromu, intihar düşüncesi, Trombositopeni ve trombotik trombositopenik purpura.

Donepezil

Abdominal ağrı, ajitasyon, kolesistit, konfüzyon, konvülsiyon, halüsinasyon, kalp bloğu (bütün tipleri), hemolitik anemi, hepatit, hiponatremi, nöroleptik malignant sendrom, pankreatit.

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Memantin ve donepezil DEZİRA COMBİ'nin iki etkin maddesidir. Memantin doz aşımı için bilinen spesifik antidotu bulunmamaktadır fakat memantin eliminasyonu idrarın asidik hale getirilmesi ile arttırılabilmektedir. Donepezilin doz aşımında antidot olarak atropin gibi tersiyer yapıdaki antikolinerjikler kullanılabilmektedir. Doz aşımı vakalarının yönetiminde, çok sayıda ilacın söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle, destekleyici tedavilerden yararlanılmalı ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Memantin

Dünya çapında pazarlama deneyimleri ve klinik çalışmalarda memantin diğer formülasyonlarında tek ya da diğer ilaçlarla ve/veya alkolle kombinasyon halinde, görülen doz aşımı vakalarında eşlik eden belirti ve semptomlar şunlardır: Ajitasyon, asteni, bradikardi, konfüzyon, koma, baş dönmesi, EKG değişiklikleri, kan basıncının artması, letarji, bilinç kaybı, psikoz, huzursuzluk, hareketlerde yavaşlama, somnolans, uyuşukluk, denge bozuklukları, görsel halüsinasyonlar, vertigo, kusma ve güçsüzlük.

Dünya çapında bilinen en yüksek miktarda memantin alımı, 2 gram miktarında memantini spesifik olarak hangi ilaçlar olduğu belirtilmemiş antidiyabetik ilaçlar ile birlikte alan hastanın yer aldığı vakada yaşanmıştır. Bu hastada koma, diplopi ve ajitasyon gelişmiştir fakat sonra hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez ile tedavi edilmiştir. Hastada herhangi bir sekel kalmamıştır.

Memantin uzatılmış salımın klinik çalışmasına katılan bir hasta, 31 gün boyunca her gün 112 mg'lık uzatılmış salımlı memantin ile tedavi edilmiştir ve bunun sonucunda serum ürik asit, serum alkali fosfataz düzeylerinin yükseldiği ve trombosit sayısının düştüğü gözlemlenmiştir.

Aşırı dozda tek başına memantin alımı vakaları ölümle sonuçlanmamıştır. Aşırı dozda

memantin, birden fazla ilaçla alındığında ölümcül bir sonuç bildirilmiştir; bu nedenle memantin ile ölüm arasındaki ilişki açık değildir.

Aşırı doz durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Memantin intoksikasyonu veya aşırı dozu için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Aktif madde ürünlerinin vücuttan uzaklaştırılması için kullanılan gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geriemiiminin önlenmesi), idrarın asitleştirilmesi, zorlanmış diürez gibi standart klinik prosedürler uygun olduğu biçimde uygulanmalıdır.

Merkezi sinir sistemi aşırı uyarımı belirti ve bulguları gözlemlendiğinde, özenli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

Donepezil

Donepezilin önerilen günlük maksimum dozu 10 mg'dır. 10 mg/gün üzerindeki dozlar klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla tanınan kolinerjik krizle sonuçlanabilir. Kas güçsüzlüğünün artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının söz konusu olması halinde ölümle sonuçlanabilir. Donepezilin doz aşımında antidot olarak atropin gibi tersiyer yapıdaki antikolinerjikler kullanılabilir. Etkiye göre titre edilmiş atropin sülfatın intravenöz verilmesi tavsiye edilir: 1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir. Glikopirolat gibi kuaterner yapıdaki antikolinerjiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atışında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

Dozla ilgili toksisite belirtileri hayvanlarda ani harekette azalma, yüzükoyun yatma pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılama, klonik konvülsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılama, miyozis, tremor, fasikülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme şeklinde gözlemlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-demans İlaçları, Antikolinesterazlar

ATC kodu: N06DA52

DEZİRA COMBİ, onaylı iki etkin madde içermektedir: Memantin hidroklorür ve donepezil hidroklorür. Bu etkin maddelerin her birinin Alzheimer hastalığında farklı bir mekanizmaya sahip olduğu kabul edilmektedir.

Memantin

Uyarıcı bir amino asit olan glutamatın, merkezi sinir sistemi NMDA reseptörlerini sürekli bir şekilde aktive etmesinin Alzheimer hastalığının hastalık belirtilerinde rol aldığı varsayılmaktadır.

Memantinin terapötik etkisinin; seçici bir şekilde NMDA reseptörleri tarafından regüle edilen katyon kanallarına bağlanan, düşük ile orta derece afiniteli, non-kompetitif NMDA reseptör

antagonisti şeklindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Memantin Alzheimer hastalarındaki nörodejenerasyonu önlediğine veya yavaşlattığına dair bir kanıt yoktur.

Donepezil

Alzheimer hastalığının bilişsel belirtiler ve semptomlarının patogeneze ilişkin mevcut teorilerin bazıları, belirtileri kolinerjik nörotransmisyon eksikliğine bağlamaktadır. Donepezil, farmakolojik etkisini kolinerjik işlevi artırarak gösterir. Kolinerjik aktivite, asetilkolinesterazın spesifik geri dönüşlü inhibisyonu yoluyla merkezi sinir sisteminde asetilkolin konsantrasyonunun yükselmesi sonucunda artar.

Klinik Çalışmalar

Memantin

Orta-şiddetli Alzheimer hastalığı olan hastalar için tedavi olarak memantin uzatılmış salımının etkinliği; donepezil hidroklorür de dahil olmak üzere asetilkolinesteraz inhibitörleri ile birlikte uygulandığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. 677 orta ve şiddetli Alzheimer hastalarının yer aldığı bu klinik çalışma (Alzheimer hastalığı için DSM-IV ölçütleri ve NINCDS-ADRDA kriterleri, Mini Mental Durum Muayenesi [MMSE] skoru ≥ 3 ve ≤ 14) randomize, çift kör bir çalışmadır. Bu çalışmada incelenmeden önce 3 ay boyunca stabil bir dozda asetilkolinesteraz inhibitörü (AChEI) tedavisi uygulanmıştır. Hastaların yaklaşık %68'i AChEI olarak donepezil almıştır. Bu çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 76,5'ti ve 49-97 yaş arasındaydı. Hastaların yaklaşık %72'si kadındı ve %94'ü beyaz ırka aitti.

Memantin uzatılmış salımının etkililiği, bu çalışmada, Şiddetli Bozukluk Bataryası (SIB) ve Klinisyenin Görüşmeye Dayalı Değişim İzlemi (CIBIC-Plus) birincil etkinlik parametreleri birlikte kullanılarak değerlendirilmiştir. SIB puanlama aralığı 0'dan 100'e kadar olup, daha düşük puanlar daha büyük bilişsel bozukluğu göstermektedir. CIBIC-Plus parametresinin puanlaması; 7 puanlama kategorisinden oluşmakta ve 1 puan iyileşmeyi, 4 puan değişikliğin olmadığını, 7 puan kötüye gittiğini bildirmektedir.

Bu çalışmada, 677 hasta 2 tedaviden birine randomize edilmiştir: Memantin uzatılmış salımlı 28 mg/gün veya plasebo, AChEI (donepezil, galantamin veya rivastigmin). 24 haftalık tedavide, plasebo/ AChEI (monoterapi) hastalarına kıyasla memantin uzatılmış salımlı 28 mg/ AChEI ile tedavi edilen (kombinasyon terapisi) hastalar için SIB değişim puanlarındaki ortalama fark 2,6 ünite olarak saptanmıştır. LOCF analizi sonucunda memantin uzatılmış salımlı 28 mg/ AChEI tedavisi plasebo/ AChEI'den istatistiksel olarak anlamlı derecede daha üstün bulunmuştur.

Hastaların yaklaşık %68'i, başlangıçta ve çalışma boyunca memantin uzatılmış salımlı 28 mg veya plasebo ile birlikte donepezil almak üzere randomize edilmiştir. 24 haftalık tedavide, eşzamanlı donepezil tedavisi gören hastalarda, plasebo hastalarına kıyasla (2,7 ünite) memantin uzatılmış salımlı 28 mg ile tedavi edilen hastalar için SIB değişim skorlarındaki ortalama fark, tüm çalışma popülasyonuna benzer çıkmıştır (2,6 ünite).

24 haftalık tedavide, memantin uzatılmış salımı 28 mg/ AChEI ile tedavi edilen hastalar için

CIBIC-Plus skorlarındaki ortalama fark, plasebo/ AChEI hastaları ile karşılaştırıldığında 0,3 ünite idi. LOCF analizi sonucunda memantin uzatılmış salımı 28 mg/ AChEI tedavisi, plasebo/ AChEI'ye göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha üstün olmuştur.

Hastaların yaklaşık %68'i, başlangıçta ve çalışma boyunca memantin uzatılmış salımlı 28 mg veya plasebo ile birlikte donepezil almak üzere randomize edilmiştir. 24 haftalık tedavide, eşzamanlı donepezil tedavisi gören hastalarda, plasebo hastalarına kıyasla (0,3 ünite) memantin uzatılmış salımı 28 mg ile tedavi edilen hastalar için CIBIC-Plus değişim skorlarındaki ortalama fark, tüm çalışma popülasyonuna benzer çıkmıştır (0,3 ünite).

6 tane faz 3, plasebo kontrollü, 6 ay süreli çalışmadaki (monoterapi çalışmaları ve sabit doz antikolinesteraz inhibitörleri ile tedavi gören hastalardaki çalışmalar dahil) orta- şiddetli derecede Alzheimer hastalığı (MMSE toplam skoru <20) olan hastaların incelendiği bir meta analiz, memantin tedavisinin bilişsel, çevresel ve fonksiyonel merkezler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Hastalarda üç merkezde eş zamanlı kötüleşme belirlendiğinde, sonuçlar memantin kötüleşmeyi önleme etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir, memantin ile tedavi edilen ve üç merkezde de kötüleşme sergileyen hastaların iki katı kadar plasebo ile tedavi edilen hastada kötüleşme görülmüştür (%21'e karşı %11, p< 0,0001).

Donepezil

Şiddetli Alzheimer hastalığı olan hastalar için donepezil tedavisinin etkililiği; iki çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır:

İsveç'te NINCDS-ADRDA ve DSM-IV ölçütleri ile MMSE: 1-10 aralığında tanı konan olası veya muhtemel Alzheimer hastalığı olan hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir.

Şiddetli Alzheimer hastalığı olan iki yüz kırk sekiz (248) hasta donepezile veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. Donepezil grubuna randomize edilen hastalar için, tedavi 28 gün boyunca günde bir kez 5 mg'da başlatılıp daha sonra günde bir kez 10 mg'a çıkarılmıştır.

5 aylık tedavinin sonunda, donepezil ile tedavi edilen hastaların %90,5'i 10 mg/gün dozunu almaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 84,9 yıl ve hastaların yaşı 59 ile 99 arasındaydı. Hastaların yaklaşık %77'si kadındı ve %23'ü erkekti. Neredeyse tüm hastalar beyaz ırka mensuptu. Hastaların çoğuna olası AD (Alzheimer hastalığı) tanısı konulmuştu (donepezil ile tedavi edilen hastaların %83,6'sı ve plasebo verilen hastaların %84,2'si).

Donepezil ile tedavinin etkililiği, durumu daha şiddetli olan hastalar için tasarlanmış bir cihaz aracılığıyla ve genel işlevin bakıcı-değerlendirmesi yoluyla bilişsel işlevi değerlendiren ikili sonuç değerlendirme stratejisi kullanılarak incelenmiştir.

Donepezilin bilişsel performansı iyileştirme kabiliyeti Şiddetli Bozukluk Bataryası (SIB) ile değerlendirilmiştir.

Günlük fonksiyon, şiddetli Alzheimer hastalığı için Modifiye Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışma Aktiviteleri (ADCS-ADL-şiddetli) kullanılarak değerlendirilmiştir.

ADCS-ADL-şiddet, hastanın yemek yeme, giyinme, yıkanma, telefon kullanma, etrafta

gezinme (veya seyahat etme) ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme yeteneği de dahil olmak üzere 19 maddeden oluşmaktadır; orta ve şiddetli demans hastalarının değerlendirilmesi için valide edilmiştir. ADCS-ADL-şiddetinin 0 ila 54 arasında bir skorlama aralığı vardır, daha düşük skorlar daha fazla fonksiyonel bozukluğu gösterir. Araştırmacı, bir bakıcı (bu çalışmada yer alan hastanın işleyişini bilen hemşire) ile görüşerek çalışmayı gerçekleştirmiştir.

Altı aylık tedaviden sonra, donepezil ile tedavi edilen hastalar için SIB değişim puanlarındaki ortalama fark, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında 5,9 puan olarak bulunmuştur. Donepezil tedavisi, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuştur.

Altı aylık tedaviden sonra, donepezil ile tedavi edilen hastalar için ADCS-ADL-şiddet, değişim puanlarındaki ortalama fark, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında 1,8 puan olarak bulunmuştur. Donepezil tedavisi, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuştur.

Japonya'da yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, şiddetli Alzheimer hastalığı olan 325 hastaya günde bir kez uygulanan 5 mg/gün veya 10 mg/gün dozlarında donepezil veya plasebo verilmiştir. Donepezil ile tedavi grubunda randomize edilen hastalar için amaç, 3 mg/gün dozla başlayarak ve maksimum 6 hafta periyoda uzatarak, belirlenmiş dozlarını titrasyonla elde etmektir. Çalışmayı tamamlayan iki yüz kırk sekiz (248) hasta, her bir tedavi grubunda çalışmayı tamamlayan hastalarla benzer oranlardaydı. Bu çalışma için birincil etkililik ölçütleri SIB ve CIBIC-plus olarak belirlenmiştir.

24 haftalık tedavi sonrasında, SIB ve CIBIC-plus'da 10 mg/gün dozunda donepezil ve plasebo grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. 5 mg/gün donepezil dozu SIB üzerinde plaseboya istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermiştir, fakat CIBIC-plus'da üstünlük gözlemlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Yapılan çalışmalarda, uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonunun, ayrı ayrı memantin uzatılmış salım ve donepezilin birlikte uygulanmasına biyoeşdeğer olduğu bildirilmiştir.

Tokluk ve açlık durumunda uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu uygulamasının ardından memantin ve donepezile maruziyet (EAA ve C_{maks} değerleri) benzer bulunmuştur. Dahası, uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu uygulamasını takiben memantin ve donepezilin, elma püresi üzerine serpilerek sağlam kapsül veya kapsül içeriği olarak maruziyeti, sağlıklı deneklerde benzer bulunmuştur.

Memantin

Memantin, oral uygulamadan sonra iyi emilir ve terapötik doz aralığı üzerinde doğrusal farmakokinetiğe sahiptir. İdrarda büyük ölçüde değişmeden atılır ve yaklaşık 60-80 saatlik bir

terminal eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. günde bir kez 28 mg uzatılmış salımlı memantin ile günde iki kez 10 mg memantin karşılaştırıldığı bir çalışmada 28 mg uzatılmış salımlı memantin dozaj rejimi için C_{maks} ve EAA_{0-24} değerleri sırasıyla %48 ve %33 olarak daha yüksek bulunmuştur.

Emilim

Memantinin uzatılmış salımının çoklu doz uygulamasından sonra, memantin pik konsantrasyonları, dozdan 9 ila 12 saat sonra meydana gelir. Kapsülden bozulmadan veya içerikler elma püresi üzerine serpiştirildiğinde memantin uzatılmış salımının emilmesinde bir fark yoktur.

Tek dozlu uygulamadan sonra, ilaç, besin ile veya aç karna uygulandığında memantin uzatılmış salımı için C_{maks} veya EAA bazlı memantin maruziyetinde bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte, pik plazma konsantrasyonları, aç karnına alındıktan yaklaşık 25 saat sonra, gıda ile alındıktan yaklaşık 18 saat sonra elde edilir.

Dağılım

Memantinin ortalama dağılım hacmi 9-11 L/kg değerindedir ve plazma proteinlerine %45 oranında (düşük oranda) bağlanır.

Biyotransformasyon

İnsanlarda, memantin ile ilişkili sirküle eden maddelerin %80'i ana bileşik olarak bulunur. İnsanlardaki temel metabolitler N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izometrik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan'dır. Metabolitlerinin hiçbirisi NMDA-antagonistik etki göstermez. *In vitro*, CYP 450 ile katalize olan metabolizma tespit edilmemiştir.

Oral yolla ^{14}C -memantin uygulanan bir çalışmada dozun ortalama %84'ü, %99'dan fazlası renal yolla olmak üzere, 20 gün içerisinde atılmıştır.

Eliminasyon

Memantin ağırlıklı olarak idrarla değişmemiş halde atılır ve yaklaşık 60-80 saatlik bir terminal eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Uygulanan ilacın yaklaşık % 48'i idrarda değişmeden atılır; kalan kısım, asgari NMDA reseptörü antagonistik aktivitesine sahip olan üç polar metabolite dönüştürülür: N-glukuronid konjugatı, 6-hidroksi memantin ve 1-nitrozo-deamin memantin. Uygulanan dozun toplam % 74'ü, ana ilacın ve N-glukuronid konjugatının toplamı olarak atılır. Renal klirens, pH'ye bağlı tübüler reabsorbsiyon tarafından yönetilen aktif tübüler sekresyonunu içerir.

Renal transport, muhtemel olarak katyon taşıyıcı proteinler tarafından düzenlenen tübüler geri emilimi de kapsar. Memantinin alkali idrar koşullarındaki renal eliminasyon hızı 7 ila 9 faktör düşebilir (Bkz Bölüm 4.4). İdrarın alkali hale gelmesi, etçil bir beslenmeden vejetaryen beslenmeye geçiş, veya gastrik alkalileştirici tampon çözeltilerin çok fazla miktarlarda alınması gibi şiddetli beslenme değişiklikleri dolayısıyla ortaya çıkabilir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum

Memantin, terapötik doz aralığı üzerinde doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

Donepezil

Emilim

Maksimum plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan yaklaşık 3- 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve eğri altındaki alan artışları, doz ile orantılıdır. Terminal dispozisyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 70 saattir, bu nedenle birden fazla tek- günlük doz uygulanması sabit durum haline dereceli bir şekilde ulaşılması ile sonuçlanır. Yaklaşık sabit-durum haline tedavi başlatılmasını takip eden 3 hafta içerisinde ulaşılır. Sabit-duruma ulaşıldığında, plazma donepezil hidroklorür konsantrasyonları ve ilişkili farmakodinamik etki gün içerisinde az bir değişkenlik sergiler.

Yiyecekler donepezil hidroklorürün emilimini etkilememiştir.

Dağılım

Donepezil hidroklorür yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit 6-O-desmetil donepezil'in plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün çeşitli vücut dokularına dağılımı tam olarak çalışılmamıştır. Fakat, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılmış bir kütle balans çalışmasında, tek doz, 5 mg ¹⁴C-işaretli donepezil hidroklorür uygulanmasından 240 saat sonra işaretin yaklaşık %28'i halen atılmamış durumdaydı. Bu durum, donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinin vücutta 10 günden uzun süre kalabileceğini öne sürer.

Biyotransformasyon

Donepezil hem idrarla atılır hem de büyük oranda 4 major metabolite metabolize edilir. Bu metabolitlerin ikisinin aktif olduğu bilinmektedir ve minör metabolitlerin sayısı bilinmesine rağmen metabolitlerin tümü tanımlanmamıştır.

Donepezil CYP 450 izoenzimleri 2D6 ve 3A4 ile metabolize edilmekte ve glukuronidasyona uğramaktadır.

¹⁴C-işaretli donepezilin uygulanması sonrasında, uygulanan dozun bir yüzdesi olarak ifade edilen plazma radyoaktivitesi, esas olarak bozulmamış donepezil (%30) ve 6-O-desmetil donepezil (%11) olarak mevcut olmuş ve donepezil gibi *in vitro* ortamda AChE'i aynı ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir, donepezilin yaklaşık %20'sine kadar eşit konsantrasyonlarda plazmada saptanmıştır. Donepezilin metabolizmasında CYP2D6'nın küçük bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Eliminasyon:

Donepezilin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 70 saattir ve görünen ortalama plazma klerensi 0,13- 1,19 L/sa/kg'dır. ¹⁴C-işaretli donepezilin uygulanması sonrasında total radyoaktivitenin sırasıyla yaklaşık %57 ve %14,5'i idrar ve feçeste saptanmıştır. 10 gün sonra, %28'i bulunurken %17'si değişmemiş olarak idrarda bulunmuştur.

Alzheimer hastalarında CYP2D6 genotipinin etkisinin incelendiği çalışmada, CYP2D6 genotip alt grupları arasındaki klerens değerlerinde farklılığı gözlemlenmiştir. Hızlı metabolize ediciler ile karşılaştırıldığında, yavaş metabolize edicilerin %31,5 daha düşük klerens değerine ve ultra hızlı metabolize edicilerin ise %24 daha yüksek bir klerens değerine sahip olduğu raporlanmıştır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Donepezilin, günde 1 kez 1-10 mg'lık dozlarının üstünde lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

İlaç etkileşimleri

Memantinin kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanımı

Memantinin AChE inhibitörü donepezil ile birlikte uygulanması, her iki bileşiğin farmakokinetiğini de etkilememiştir. Ayrıca, memantin, donepezil tarafından gerçekleştirilen AChE inhibisyonunu etkilememiştir. Orta-şiddetli Alzheimer hastalığı olan hastalarda 24 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada, memantin ani salımı ve donepezil kombinasyonu ile gözlenen advers etki profili, tek başına uygulanan donepezilin advers etki profiline benzer olarak bulunmuştur.

Memantinin diğer ilaçların metabolizmasına olan etkileri

CYP450 enzimlerinin (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) markör substratları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, bu enzimlerin memantin tarafından minimum düzeyde inhibe edildiği gösterilmiştir. Ek olarak, *in vitro* çalışmalar, etkinlikle ilişkili konsantrasyonları aşan düzeylerde memantinin sitokrom P450 izozimlerini CYP1A2, -2C9, -2E1 ve -3A4/ 5 indüklediğini belirtmektedir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlarla farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir.

Farmakokinetik çalışmalarda, memantinin varfarin ve bupropion ile etkileşim potansiyeli değerlendirilmiştir. Memantin, CYP2B6 substratı olan bupropionunun veya onun metaboliti olan hidroksibupropiyonunun farmakokinetiğini etkilememiştir. Ayrıca, protrombin INR değeri baz alınarak yapılan değerlendirmede memantinin, varfarinin farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkilemediği belirtilmiştir.

Diğer ilaçların memantine olan etkileri

Memantin ağırlıklı olarak renal yollarla elimine edilir ve CYP450 sisteminin substratları ve/veya inhibitörleri olan ilaçların memantinin farmakokinetiğini değiştirmesi beklenmemektedir. Tek doz bupropion, kararlı durumlu memantinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Renal mekanizmalarla elimine edilen ilaçlar

Memantin kısmen tübüler sekresyon ile elimine edildiğinden, hidroklorotiyazid (HCTZ), triamteren (TA), metformin, simetidin, ranitidin, kinidin ve nikotin de dahil olmak üzere, aynı böbrek katyonik sistemi kullanan ilaçların birlikte uygulanması potansiyel olarak her iki ajanın plazma seviyelerinin değişmesi ile sonuçlanabilmektedir.

Bununla birlikte, memantin ve HCTZ/ TA'nın birlikte uygulanması sonucunda, memantin veya TA'nın biyoyararlanımı etkilenmemiştir ve fakat HCTZ'nin biyoyararlanımı %20 oranında azalmıştır. Ek olarak, antihiperglisemik etkili gliburit ve metformin kombinasyonu ile memantinin birlikte uygulanması, memantin, metformin ve gliburidin farmakokinetiğini etkilememiştir. Ayrıca, memantin, gliburit ve metformin kombinasyonunun serum glukoz düşürücü etkisini değiştirmemiştir, bu sonuç farmakodinamik bir etkileşimin olmadığını ifade etmektedir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla memantinin etkileşimi

Memantinin plazma proteine bağlanması düşük olduğundan (%45), varfarin ve digoksin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşim olasılığı düşüktür.

Donepezilin diğer ilaçların metabolizmasına olan etkileri

İn vivo klinik çalışmalarda, donepezilin CYP3A4 (örn. sisaprid, terfenadin) veya CYP2D6 (örn. imipramin) tarafından metabolize edilen ilaçların klerensi üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bununla birlikte, *in vitro* çalışmalar, donepezilin terapötik plazma konsantrasyonları (164 nM) göz önüne alındığında, bu enzimlere düşük bir bağlanma oranı sergilediğini (ortalama K_i yaklaşık 50-130 μ M) , çok düşük interferans olasılığını göstermektedir. *İn vitro* çalışmalara dayanarak, donepezil klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C19'un doğrudan inhibisyonu konusunda çok az kanıt gösterir veya hiç kanıt göstermemektedir.

Donepezilin enzim indüksiyonu için herhangi bir potansiyeli olup olmadığı bilinmemektedir. Resmi farmakokinetik çalışmalarda, donepezilin teofilin, simetidin, varfarin, digoksin ve ketokonazol ile etkileşim potansiyeli değerlendirilmiştir. Donepezilin bu ilaçların farmakokinetiği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Diğer ilaçların donepezilin metabolizmasına olan etkileri

Alzheimer hastalığı olan hastalarda ölçülen plazma donepezil konsantrasyonlarının popülasyon farmakokinetik analizinde CYP2D6 inhibitörlerinin küçük bir etkisi tespit edilmiştir. Donepezil klerensi, 10 veya 23 mg bilinen CYP2D6 inhibitörü ile kombinasyonunun uygulandığı hastalarda yaklaşık %17 oranında azalmıştır. Bu sonuç, CYP2D6'nın donepezilin küçük bir metabolik yolu olduğu çıkarımıyla tutarlıdır.

Resmi farmakokinetik çalışmalar donepezil metabolizmasının, eşzamanlı olarak digoksin veya simetidin verilışinden önemli ölçüde etkilenmediğini göstermiştir.

İn vitro çalışmada, donepezilin P-glikoprotein substratı olmadığı belirtilmiştir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla donepezilin etkileşimi

İlaç deplasman çalışmaları, bu yüksek derecede bağlanmış ilaç (%96) ve furosemid, digoksin ve varfarin gibi diğer ilaçlar arasında *in vitro* olarak gerçekleştirilmiştir. 0,3-10 mikrogram/mL konsantrasyonlarında donepezil, furosemidin (5 mikrogram/mL), digoksin (2 ng/mL) ve varfarinin (3 mikrogram/mL) insan albüminine bağlanmasını etkilememiştir. Benzer şekilde, donepezil hidroklorürün insan albüminine bağlanması furosemid, digoksin ve varfarin tarafından etkilenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Memantin farmakokinetiği 20 mg memantinin hafif renal yetmezlik (kreatinin klerensi, Cl_{Kr} , > 50-80 mL/dakika) olan 8 deneğe, orta derecede renal yetmezlik (Cl_{Kr} 30-49 mL/dakika) olan 8 deneğe, şiddetli renal yetmezliği (Cl_{Kr} 5-29 mL/dakika) olan 7 deneğe ve renal bozukluğu olan deneklere yaş, kilo ve cinsiyet açısından mümkün olan en yakın şekilde eşleştirilen 8 sağlıklı deneğe (Cl_{Kr} >80 mL/dakika) oral uygulamasının ardından değerlendirilmiştir. Ortalama $EAA_{0-\infty}$ hafif- orta derecede ve şiddetli renal yetmezlik olan deneklerde, sağlıklı

denekler ile karşılaştırıldığında, sırasıyla, %4, %60 ve %115 artmıştır. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü hafif, orta derecede ve şiddetli renal yetmezliği olan deneklerde, sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında, sırasıyla, %18, %41 ve %95 artmıştır.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 11 hastada ($Cl_{Kr} < 18 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$) yapılan bir çalışmada, donepezil klirensi, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 11 sağlıklı kişiden farklı değildi.

Karaciğer yetmezliği:

Memantin farmakokinetiği, 20 mg'lık tek oral dozlarının orta derecede hepatik yetmezliği (Child-Pugh Sınıfı B, skor 7-9) olan 8 deneye ve hepatik yetmezliği olan deneklere yaş, cinsiyet ve kilo açısından mümkün olan en yakın şekilde eşleştirilen 8 sağlıklı deneye uygulanmasının ardından değerlendirilmiştir. Memantin maruziyetinde, orta derecede hepatik yetmezliği olan deneklerde, sağlıklı deneklere kıyasla bir değişiklik görülmemiştir (C_{maks} ve EAA değerlerine göre). Ancak, terminal eliminasyon yarılanma ömrü, orta derecede hepatik yetmezliği olan deneklerde, sağlıklı deneklere kıyasla yaklaşık %16 artmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde, memantin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Stabil alkolik sirozlu 10 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, donepezilin klirensi, sağlıklı yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 10 kişiye göre %20 oranında azalmıştır.

Cinsiyet ve ırk:

Memantin 20 mg günlük çoklu doz uygulamasının ardından, dişilerde erkeklere göre yaklaşık %45 oranında daha yüksek maruziyet meydana gelmiştir, ancak vücut ağırlığı dikkate alındığında bir farklılık görülmemiştir.

Cinsiyet ve ırkın donepezilin etkinliğine olan etkilerini araştırmak için spesifik bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığı olan hastalarda ölçülen plazma donepezil konsantrasyonlarının retrospektif farmakokinetik analizi ve popülasyon farmakokinetik analizi, cinsiyet ve ırkın (Japon ve beyaz ırk) donepezil klirensinin önemli derecede etkilemediğine işaret etmektedir.

Yaş:

Memantin genç ve yaşlı deneklerdeki farmakokinetiği benzerdir.

Donepezil farmakokinetiğindeki yaşla ilişkili farklılıkları incelemek için resmi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizi, hastalarda donepezil klirensinin yaşla birlikte azaldığını göstermiştir. 65 yaşındakilerle karşılaştırıldığında, 90 yaşındaki bireylerin klirensinde %17 oranında azalma, 40 yaşındaki bireylerin klirensinde ise %33'lük bir artış vardır. Yaşın donepezil klirensi üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı sayılabılır.

Vücut Ağırlığı:

Vücut ağırlığı ve donepezil klirensi arasında ilişki bulunmaktadır. 50 kg'dan 110 kg'a kadar vücut ağırlığı aralığındaki klirens, 7,77 L/saat'ten 14,04 L/saat'e; 70 kg'lık bireyler için 10 L/saat değerine yükselmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Memantin

Farelerdeki 113 haftalık bir oral çalışmada, 40 mg/kg/gün'e (mg/m² bazında maksimum önerilen insan dozunun [MRHD] 7 katı) kadar olan dozlarda karsinojenite kanıtı yoktur. Ayrıca, 71 hafta 40 mg/kg/gün'e kadar ve ardından 128 hafta boyunca 20 mg/kg/gün olan dozlarda oral olarak doz uygulanan sıçanlarda (mg/m² bazında, MRHD'nin sırasıyla, 14 ve 7 katı) karsinojenite kanıtı yoktur.

Memantin *in vitro* *S. typhimurium* veya *E. coli* revers mutasyon analizinde, insan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal aberasyon testinde, sıçanlarda kromozom hasarı için *in vivo* sitogenetik analizde ve *in vivo* fare mikronükleus analizinde genotoksik potansiyel kanıtı elde edilmemiştir. Sonuçlar Çin hamsteri V79 hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* gen mutasyonu analizinde belirsiz olmuştur.

Dişilerde çiftleşmeden 14 gün öncesinden başlanarak gestasyon ve laktasyon boyunca, veya erkeklerde çiftleşmeden 60 gün önce başlanarak 18 mg/kg/gün'e (mg/m² bazında MRHD'nin 6 katı) kadar oral yoldan uygulanan sıçanlarda fertilitede veya üreme performansında bozukluk görülmemiştir.

Memantin, diğer NMDA reseptör antagonistleri uygulanan kemirgenlerde olduğu gibi sıçanlarda posterior singulat ve retrosplenial neokortekslerin kortikal tabakaları III ve IV'te multipolar ve piramidal hücrelerde nöronal lezyonları (vakuolizasyon ve nekroz) indüklemiştir. Lezyonlar memantin tek doz uygulamasından sonra gözlemlenmiştir. Sıçanlara 14 gün boyunca memantin günlük oral dozları verilen bir çalışmada, uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu MRHD'sinde mg/m² bazında yaklaşık olarak donepezilin dozunun yaklaşık 4 katında nöronal nekroz oluşumu gözlemlenmemiştir.

Donepezil

Farelerde yapılan 88 haftalık bir donepezil karsinojenisitesi çalışmasında, 180 mg/kg /gün'e kadar oral dozlarda (uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu MRHD'sinde mg/m² bazında yaklaşık olarak donepezilin dozunun yaklaşık 90 katı) veya farelerde 104 haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, 30 mg/kg/güne kadar oral dozlarda (uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu 'nin MRHD'sinde mg/m² bazında donepezilin dozunun yaklaşık 30 katı) donepezilin karsinojenik potansiyeli kanıtlanmamıştır.

Donepezil, genotoksisite deneylerinde (*in vitro* bakteriyel ters mutasyon, *in vitro* fare lenfoma, *in vitro* kromozomal aberasyon ve *in vivo* fare mikronükleus) negatif sonuç sergilemiştir.

Donepezil, 10 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda (uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu MRHD'sinde mg/m² olarak donepezilin yaklaşık 10 kat dozu) çiftleşme öncesi ve sırasında erkek ve dişilere, implantasyon yoluyla dişilerde devamlı uygulanmıştır. Donepezil, sıçanlarda doğurganlık üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir.

Memantin ve donepezil

Dişi sıçanlarda akut ve tekrarlı doz nörotoksisite çalışmalarında, memantin ve donepezilin

oral yoldan verilmesi, tek başına memantin ile karşılaştırıldığında, artmış nörodejenerasyonun insidansı, şiddeti ve dağılımı ile sonuçlanmıştır. Kombinasyonun etkisizlik düzeyi klinik olarak ilgili plazma memantin ve donepezil maruziyetleriyle ilişkili olmuştur.

Bu bulguların insanlar için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Povidon K30
Talk
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)
Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum Stearat
Etil selüloz
Hipromelloz
Makrogol
Titanyum dioksit
Jelatin (sığır jelatini)
Sarı demir oksit
İndigo karmin alüminyum lak
Eritrosin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren Alu-Alu blister ve karton kutu ambalaj.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A. Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.
No:10 / 34885 Sancaktepe /İstanbul
Tel: 0216 564 80 00
Fax: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2020/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.04.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ