

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PHOCUSS® 10/5+10/10+10/15+10/20 mg film kaplı tablet tedaviye başlama paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

PHOCUSS® tedaviye başlama paketi içeriğinde bulunan,

PHOCUSS® 10/5 mg film kaplı tablet, 9,12 mg donepezile eşdeğer 10 mg donepezil hidroklorür ve 4,155 mg memantine eşdeğer 5 mg memantin hidroklorür içerir.

PHOCUSS® 10/10 mg film kaplı tablet, 9,12 mg donepezile eşdeğer 10 mg donepezil hidroklorür ve 8,31 mg memantine eşdeğer 10 mg memantin hidroklorür içerir.

PHOCUSS® 10/15 mg film kaplı tablet, 9,12 mg donepezile eşdeğer 10 mg donepezil hidroklorür ve 12,465 mg memantine eşdeğer 15 mg memantin hidroklorür içerir.

PHOCUSS® 10/20 mg film kaplı tablet, 9,12 mg donepezile eşdeğer 10 mg donepezil hidroklorür ve 16,620 mg memantine eşdeğer 20 mg memantin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

PHOCUSS® 10/5 mg film kaplı tablet, 265,00 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir.

PHOCUSS® 10/10 mg film kaplı tablet, 260,00 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir.

PHOCUSS® 10/15 mg film kaplı tablet, 255,00 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir.

PHOCUSS® 10/20 mg film kaplı tablet, 250,00 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

PHOCUSS® 10/5 mg film kaplı tablet: Sarı, oblong film kaplı tablet

PHOCUSS® 10/10 mg film kaplı tablet: Beyaz, çentikli, oblong film kaplı tablet

PHOCUSS® 10/15 mg film kaplı tablet: Somon renkli, oblong film kaplı tablet

PHOCUSS® 10/20 mg film kaplı tablet: Pembe, çentikli, oblong film kaplı tablet

Çentiğin amacı yutmak için film kaplı tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, film kaplı tablet eşit yarımlara bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PHOCUSS® orta ve şiddetli 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.

Günde 10 mg donepezil ile tedavi edilen Alzheimer hastalarında, ek olarak memantin tedavisine ihtiyaç duyulduğunda, memantin kademeli doz artışı için tasarlanmış uygulama şeklidir.

Yetişkinler:

Doz titrasyonu;

1. hafta (gün 1-7):

Hasta 7 gün boyunca, günde bir kez, 10/5 mg'lık bir film kaplı tablet almalıdır.

2. hafta (gün 8-14):

Hasta 7 gün boyunca, günde bir kez, 10/10 mg'lık bir film kaplı tablet almalıdır.

3. hafta (gün 15-21):

Hasta 7 gün boyunca, günde bir kez, 10/15 mg'lık bir film kaplı tablet almalıdır.

4. hafta (gün 21-28):

Hasta 7 gün boyunca, günde bir kez, 10/20 mg'lık bir film kaplı tablet almalıdır.

Donepezil hidroklorürün önerilen en yüksek günlük dozu 10 mg'dır.

Memantin hidroklorür'ün önerilen en yüksek günlük dozu 20 mg'dır.

### Uygulama şekli:

PHOCUSS® ağızdan kullanım içindir.

PHOCUSS® her gece yatmadan önce alınan bir film kaplı tablettir.

### 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 arttırılmalıdır. Stabil alkolik sirozu olan 10 hasta ile yapılan çalışmalar sonucunda donepezil hidroklorür klerensinin %20 oranında azaldığı görülmüştür. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda donepezil hidroklorür kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

PHOCUSS®'un çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

PHOCUSS® geriatrik popülasyonda yukarıda belirtilen dozlarda kullanılabilir.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Memantin hidroklorüre, donepezil hidroklorüre, piperidin türevlerine ya da PHOCUSS®'un içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Donepezil hidroklorür

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 artırabilir.

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

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

*Genitoüriner Sistem:* Donepezil klinik çalışmalarında gözlenmemiş olmakla beraber, kolinomimetikler mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.

*Nörolojik Durumlar: Nöbetler:* Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli taşıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, nöbetler Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir. Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileri indüklemeye veya artırma potansiyeli vardır.

*Nöroleptik Malign Sendrom (NMS):* NMS hayatı tehdit edici bir hastalıktır ve hipertermi, kas rijiditesi, otonom instabilite, değişken 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'yi işaret eden semptomlar mevcutsa veya NMS'nin diğer klinik belirtilerinin olmadığı durumlarda açıklanamayan yüksek ateş görülürse donepezil tedavisi kesilmelidir.

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

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

*Vasküler demans klinik araştırmalarında mortalite:* Yüksek ihtimalli veya olası vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağlayan bireylerin incelendiği 6 ay süreli 3 klinik çalışma yürütülmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasküler sebeplerden kaynaklanan

hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalığı olan hastaları çalışmanın dışında bırakmak üzere tasarlanmıştır. Birinci çalışmadaki mortalite oranları 5 mg donepezil hidroklorür için 2/198 (%1,0), 10 mg donepezil hidroklorür için 5/206 (%2,4) ve plasebo için 7/199 (%3,5) olarak bulunmuştur. İkinci çalışmadaki mortalite oranları 5 mg donepezil hidroklorür için 4/208 (%1,9), 10 mg donepezil hidroklorür için 3/215 (%1,4) ve plasebo için 1/193 (%0,5) olarak bulunmuştur. Üçüncü çalışmadaki mortalite oranları 5 mg donepezil hidroklorür için 11/648 (%1,7) ve plasebo için 0/326 (%0) olarak bulunmuştur.

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

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

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

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

#### Memantin hidroklorür

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

Amantadin, dekstrometorfan ve ketamin gibi NMDA (N-metil-D-aspartat) antagonistleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Bu bileşikler memantin hidroklorür ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkilerin (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha kuvvetli görülmesine neden olabilir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrar pH'ını yükselten faktörler var ise (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler - Eliminasyon ) hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyetine geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması, idrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

Birçok klinik çalışmada yakın tarihte geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) endeks III-IV) veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumda olan hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

PHOCUSS® sığır kaynaklı laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

##### Donepezil hidroklorür

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanlarda teofilin, varfarin, simetidin veya digoksinin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorürün metabolizması, digoksin veya simetidin ile eş zamanlı kullanılmasından etkilenmemektedir.

*In vitro* çalışmalar donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 izoenzim CYP3A4 ve daha az olarak da izoenzim CYP2D6'nın rol aldığını göstermiştir. *In vitro* ilaç etkileşim 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 bir çalışmada, ketokonazol ortalama donepezil konsantrasyonlarını %30 oranında arttırmıştır.

Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler, donepezil seviyelerini düşürebilir. İnhibe etme veya indüklenme etkisinin düzeyi bilinmediğinden, bu tür ilaç kombinasyonları dikkatle kullanılmalıdır. Donepezil antikolinergik aktiviteye sahip ilaçlarla etkileşme potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda, süksinikolin, diğer nöromusküler 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.

#### Memantin hidroklorür

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

- Memantinin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminergik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantinin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantinin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve deksmetorfan için de geçerli olabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyonik nakil sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda INR (Uluslararası normalize edilmiş oran) artışı olan izole durumlar rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya INR'nin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen tek-doz farmakokinetik çalışmalarında memantin ile gliburid/metformin kombinasyonu veya donepezil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Özel popülasyonlara 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):**

PHOCUSS®'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

### **Gebelik dönemi**

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

Memantin gebelikte kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır veya sınırlı veri mevcuttur.

Hayvan çalışmaları memantin, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PHOCUSS® gebelik döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Donepezil sıçanlarda anne sütüyle atılmakla birlikte ilacın insan sütüyle atılıp atılmadığı konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Memantin de insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur; ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. PHOCUSS®, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Donepezil hidroklorürün sıçanlarda fertilite üzerine etkisi olmamıştır.

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

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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.

#### **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: Nöbet\*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar Çok

seyrek: Nöroleptik malign sendrom

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atriyoventriküler blok

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: İshal, bulantı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlıklar

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

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Hepatiti de içeren karaciğer fonksiyon bozukluğu\*\*\*

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

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

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

Yaygın: Kas krampları, rabdomiyaliz\*\*\*\*

### **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 hafif yükselmeler

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın: Kaza

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

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

\*\*\* Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda PHOCUSS® tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

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

Memantin hidroklorür

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 sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik hali, denge bozuklukları

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliği

Çok seyrek: Nöbetler

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

### **Solunum, göğüs bozuklukları 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

Bilinmiyor: Hepatit

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

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

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

<sup>2</sup> Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

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

#### 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 değerın 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 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 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 ilaçları, Antikolinesterazlar

ATC kodu: N06DA52

Donepezil hidroklorür

Etki mekanizması

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

Klinik çalışmalar

Hafif ve orta şiddette Alzheimer Hastalığı

Alzheimer tipi demanslı hastaların katıldığı klinik çalışmalarda günlük 5 mg ve 10 mg'lık donepezil hidroklorür kullanımı asetilkolin aktivitesinde (eritrosit membranlarında ölçülen) sırasıyla %63,6 ve %77,3'lük kararlı durum inhibisyonuna neden olur. Alyuvarlardaki asetilkolinesterazın (AChE) donepezil hidroklorür tarafından inhibisyonunun, kognitif fonksiyonun seçilmiş özelliklerini inceleyen, hassas bir ölçek olan ADAS-Cog'daki değişmelerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Donepezil hidroklorürün, altta yatan nöropatolojinin seyrini

değiştirme potansiyeli üzerine çalışma yapılmamıştır. Bu sebeple, donepezilin, hastalığın ilerleyişine bir etkisi olduğu düşünülmez.

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

Klinik çalışmalarda, 6 aylık donepezil tedavisinin sonucunda bir analiz yapılmıştır. Bu analizde 3 etkililik kriteri birlikte kullanılmıştır. ADAS-cog, hasta yakınından gelen bilgiler dahilinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişiklik izlenimi (CIBIC+ - global fonksiyonları ölçer), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası (CDR - 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<br>N=365 | Değerlendirilen popülasyon<br>N=352 |
| Plasebo grubu                             | % 10                                          | % 10                                |
| 5 mg donepezil hidroklorür kullanan grup  | % 18 *                                        | % 18 *                              |
| 10 mg donepezil hidroklorür 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

Özellikle 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 modüle eder.

### Klinik Çalışmalar

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Donepezil hidroklorür

#### Emilim:

Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan dozla orantılı olarak artmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 saat olduğundan, düzenli olarak günde tek doz alınarak kararlı duruma aşamalı olarak ulaşılır. 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 gün içinde 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 sitokrom P450 sistemi (özellikle CYP3A4 ve daha az olarak da CYP2D6 izoenzimleri) tarafından henüz hepsi tamamlanmamış olan çok sayıda metabolite çevrilir. <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-O-desmetil donepezil (%11-donepezil hidroklorür aktivitesine benzer aktivite gösteren tek metaboliti), donepezil-cis-N-oksid (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 5-O-desmetil donepezil glukuronit konjugatı (%3) belirlenmiştir.

#### Eliminasyon:

Alınan donepezil hidroklorür dozunun yaklaşık %57'si idrarla atılırken (%17'si değişmemiş donepezildir), %14.5'i dışkı ile atılmış olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahin esas atılım yolları olduğunu göstermektedir. Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dolaşıma girdiğini gösterecek bir kanıt bulunmamaktadır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 70 saattir.

#### Memantin hidroklorür

##### Emilim:

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir,  $t_{maks}$  değeri 3-8 saattir. 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. Memantin hidroklorürün insanlardaki 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. <sup>14</sup>C-memantin hidroklorür ile yapılan çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere oral olarak alınan memantin hidroklorür dozunun yaklaşık %84'ü, 20 gün içinde idrarda saptanmıştır.

#### 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. Toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır. Renal klerens, olasılıkla katyonik taşıyıcı proteinleri aracılığıyla, tübüler reabsorbsiyonu da içerir. Alkali idrar durumunda memantin hidroklorürün renal eliminasyon hızı 7-9 faktör azaltılabilir. (bkz. Bölüm 4.4). İdrarın alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryan diyetine 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 ( $k_i$  = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

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

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

#### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

##### Donepezil hidroklorür

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

Donepezil, bakteri ve memeli hücresi mutasyon analizlerinde mutajenik bulunmamıştır. *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 klastojenik veya diğer genotoksik etkiler gözlemlenmemiştir.

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

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

#### Memantin hidroklorür

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

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

Memantin ile yapılan standart deneyler sonucu, genotoksisite gözlenmemiştir. Fareler ve sıçanlarda, ömür boyu yapılan çalışmalarda, hiçbir karsinojenite bulgusuna rastlanmamıştır.

Memantin, maternal toksik dozlarda dahi, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ve üretkenliğe ilişkin hiçbir advers etki saptanmamıştır.

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

## 6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

#### PHOCUSS® 10/5 mg film kaplı tablet

Laktoz monohidrat (sığıır kaynaklı)  
Mikrokristalin selüloz  
Kolloidal silisyum dioksit  
Krospovidon  
Talk  
Sodyum stearil fumarat

Polivinil alkol  
Titanyum dioksit  
Polietilen glikol  
Sarı demir oksit

#### **PHOCUSS® 10/10 mg film kaplı tablet**

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)  
Mikrokristalin selüloz  
Kolloidal silisyum dioksit  
Krospovidon  
Talk  
Sodyum stearil fumarat  
Polivinil alkol  
Titanyum dioksit  
Polietilen glikol

#### **PHOCUSS® 10/15 mg film kaplı tablet**

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)  
Mikrokristalin selüloz  
Kolloidal silisyum dioksit  
Krospovidon  
Talk  
Sodyum stearil fumarat  
Polivinil alkol  
Titanyum dioksit  
Polietilen glikol  
IA3400/IC07484 Oran 3/1  
Sarı demir oksit  
Siyah demir oksit

#### **PHOCUSS® 10/20 mg film kaplı tablet**

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)  
Mikrokristalin selüloz  
Kolloidal silisyum dioksit  
Krospovidon  
Talk  
Sodyum stearil fumarat  
Polivinil alkol  
Titanyum dioksit  
Polietilen glikol  
Kırmızı demir oksit  
Siyah demir oksit

## 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

## 6.3 Raf ömrü

24 ay

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında saklayınız.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet (7 x 4 film kaplı tablet) içeren, şeffaf PVC/PE/PVDC/Al 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 materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.  
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16  
34382 Şişli- İSTANBUL  
Tel: 0212 220 64 00  
Faks: 0212 222 57 59

## 8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/835

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2016

Ruhsat yenileme tarihi: ----

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-----