

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

REMEMBA 5 mg/20 mg da ılabilir tablet

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

#### Etkin madde:

Donepezil hidroklorür 5 mg

Memantin hidroklorür 20 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sukraloz 15 mg

Sorbitol 35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

Da ılabilir tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bir tarafında "520" baskısı olan bikonveks da ılabilir tabletler

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

REMEMBA hafif ve orta iddette Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalı ı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından ba latılmalı ve kontrol edilmelidir.

Yeti kinler / Ya lılar: Tedaviye 5/5 mg/gün (günde tek doz) ile ba lanır. REMEMBA ak amları yatmadan hemen önce oral olarak alınmalıdır. Tedaviye verilecek en erken klinik cevapların alınması ve REMEMBA kararlı hal konsantrasyonlarına ula abilmesi için 5/5 mg/gün'lük doza en az 4–6 hafta süreyle devam edilmelidir. 5/5 mg/gün dozu ile 4–6 hafta devam ettirilen tedavinin ardından hastanın donepezil hidroklorür ve memantin hidroklorür ihtiyacına göre REMEMBA dozu 5/10 mg/gün veya 5/20 mg/gün veya 10/10 mg/gün veya 10/20 mg/gün'e (günde tek doz) çıkarılabilir. Donepezil hidroklorürün önerilen en yüksek günlük dozu 10 mg'dır. Memantin hidroklorür'ün önerilen en yüksek günlük dozu 20 mg'dır. Terapötik etkinin

artık olmadı na dair bir kanıt varlı ında veya hasta tedaviyi tolere etmiyorsa memantinin bırakılması dü ünülmelidir.

Memantin için doz titrasyonu

Önerilen maksimum günlük doz günde 20 mg'dır. stenmeyen etki riskini azaltmak için, idame dozuna ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artı larla u ekilde ula lmalıdır:

1. hafta (gün 1-7):

Hasta 7 gün boyunca, günde 5 mg almalıdır.

2. hafta (gün 8-14):

Hasta 7 gün boyunca, günde 10 mg almalıdır.

3. hafta (gün 15-21):

Hasta 7 gün boyunca, günde 15 mg almalıdır.

4. haftadan itibaren:

Hasta günde 20 mg almalıdır.

### **Uygulama ekli:**

REMEMBA a ızdan kullanım içindir.

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

Yutma güçlü ü çeken hastalarda tabletler, 1 bardak su (100-200ml) içerisinde da ıtılarak uygulanabilir. Tablet suyun içerisinde hızla da ılır ve su içerisinde ince bir süspansiyon olu turmak üzere karı tırılır. Süspansiyon içildikten sonra, bardakta kalabilecek herhangi bir kalıntı, az miktarda su ile yeniden süspansiyon haline getirilerek içilmelidir. Tabletler ayrıca bir yemek ka ı ı su içerisinde disperse edilerek direkt olarak uygulanabilir.

Da ılabilen tabletler sadece su ile alınmalı, süt ya da meyve suyuyla karı tırılmamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezli i:**

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

#### **Karaci er yetmezli i:**

Hafif ve orta iddetli karaci er yetmezli inde, ilaca daha uzun süre maruz kalma olasılı ı nedeniyle donepezilin dozu hastanın toleransına göre basamaklı bir ekilde arttırılmalıdır. Stabil alkolik sirozu olan 10 hasta ile yapılan çalı malar sonucunda donepezil hidroklorür klerensinin %20 oranında azaldı ı görülmü tür. A ır karaci er yetmezli i olan hastalarda donepezil hidroklorür kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

Hafif veya orta iddetli karaci er yetmezli i olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) memantin hidroklorürün doz ayarlamasına gerek yoktur. A ır karaci er yetmezli i olan hastalarda memantin hidroklorür kullanımı önerilmez.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

REMEMBA'nın çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkinli i saptanmamı tır. Bu nedenle 18 ya ından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

REMEMBA geriatrik popülasyonda yukarıda belirtilen dozlarda kullanılabilir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Memantin hidroklorüre, donepezil hidroklorüre, piperidin türevlerine ya da REMEMBA'nın içeri iindeki maddelerden herhangi birine kar ı a ırı duyarlılı ı olan hastalarda kontrendikedir.

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

#### *Donepezil hidroklorür*

Tedavi, Alzheimer tipi demans tanısı koymakta ve hastalı ı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından ba latılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul edilen yönergelere (örnek, DSM IV, ICD 10) göre konulmalıdır. Donepezil tedavisi, sadece hastanın ilaç alımını düzenli kontrol edebilecek sorumlu bir ki i oldu u zaman ba latılmalıdır. Hasta ilaçtan terapötik fayda sa ladı ı müddetçe, tedavi devam etmelidir. Bu sebeple, donepezilin klinik avantajları belli sürelerle tekrar de erlendirilmelidir. Terapötik etkinin varlı ına dair kanıt kalmadı ı zaman ilacın kesilmesine karar verilmelidir. Ki ilerinin donepezile verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez.

Donepezil kullanımı, iddetli Alzheimer tipi demanslı hastalarda, di er tip demanslı hastalarda veya ba ka tipte hafıza bozuklu u (örnek: ya a ba ımlı kognitif azalma) olan hastalarda incelenmemi tir.

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

Kardiyovasküler Durumlar: Farmakolojik etkileri nedeniyle kolinesteraz inhibitörlerinin kalp atı 1 üzerinde vagotonik etkileri (bradikardi gibi) görülebilir. Bu etkinin görülme potansiyeli “hasta sinüs sendromu” veya sinoatrial veya atrioventriküler blok gibi di er supraventriküler kardiyak iletim durumları bulunan hastalar için özellikle önemli olabilir. Senkop ve konvülsiyonlara ait raporlar mevcuttur. Bu hastalar incelenirken, kalp blo u veya uzun sinüs duraksaması üzerinde dü ünülmelidir.

Gastrointestinal Durumlar: Kolinomimetikler gastrik asit üretimini yükseltebilir. Ülser hikayesi olan veya e zamanlı nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSA ) alanlar gibi ülser geli me riski yüksek olan hastalar belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir. Bununla birlikte donepezil plasebo ile kar ıla tırıldı 1 klinik çalı malarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artı gösterilmemi tir.

Genitoüriner Sistem: Donepezil klinik çalı malarında gözlemlenmemekle beraber, kolinomimetikler mesane çıkı obstrüksiyonuna yol açabilir.

Santral Sinir Sistemi: Konvülsiyonlar: Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli ta ıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, konvülsiyon Alzheimer hastalı ının göstergesi de olabilir. Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileri indüklemeye veya artırma potansiyeli vardır.

Pulmoner Sistem: Kolinomimetik etkileri sebebiyle, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstrüktif akci er hastalı ı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Donepezil, di er asetilkolinesteraz inhibitörleriyle, kolinerjik agonist veya antagonistleri ile beraber kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Vasküler demans klinik ara tırmalarında mortalite: Yüksek ihtimalli veya olası vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sa layan bireylerin incelendi i 6 ay süreli 3 klinik çalı ma yürütülmü tür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasküler sebeplerden kaynaklanan hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalı ı olan hastaları çalı manın dı nda bırakmak üzere tasarlanmı tır.

Bu üç VaD çalı masındaki mortalite oranları verileri birle tirildi inde donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı (%1,7) sayısal de er olarak plasebo grubundaki mortalite oranından (%1,1) yüksektir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır.

Donepezil hidroklorür ya da plasebo kullanan hastalardaki mortalitenin çe itli vasküler kaynaklı sebepleri oldu u belirlenmi tir ki, bu altta yatan vasküler hastalıkları olan ya lı popülasyon için beklenen bir sonuçtur.

Ölümcül olan ya da olmayan vasküler olayların analizi, donepezil hidroklorür grubunda plaseboya kıyasla görülme sıklı nda bir fark göstermemi tir.

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

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

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

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

#### *Memantin hidroklorür*

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

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

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

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

#### *Sukraloz için uyarı*

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

Sorbitol için uyarı

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

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

##### *Donepezil hidroklorür*

Donepezil ile klinik deneyim sınırlıdır, bu sebeple, muhtemel tüm etkileşimler kaydedilmemiş olabilir. İlaç reçete eden hekim, donepezil ile birlikte kullanılmakta olan diğer ilaçlarla beraber, yeni etkileşimler olması ihtimalinin varlığından haberdar olmalıdır.

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

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

In vitro çalışmaları donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 izoenzim 3A4 ve daha az seviyede izoenzim 2D6'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 çalışmalarda, ketokonazol, ortalama donepezil konsantrasyonlarını %30 oranında arttırmıştır. Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler, donepezil seviyelerini düşürebilir. İnhibe etme veya indükleme etkisinin önemi bilinmediğinden, bu tür ilaç kombinasyonları dikkatle kullanılmalıdır. Donepezil antikolinergik aktiviteye sahip ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda, süksinikolin, diğer sinir ve adale bloke edici ajanlar ya da kolinerjik agonistler veya kardiyak iletim üzerine etkileri olan beta-bloker ajanlar gibi ilaçlarla eş zamanlı tedavilerle sinerjik aktivite potansiyeli de bulunmaktadır.

St. Johns Wort, REMEMBA düzeyini azaltıcı bir etki gösterebilir.

##### *Memantin hidroklorür*

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

- Memantinin etki ekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiclerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldı ında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
  - Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşı m ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir. Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine ili kin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
  - Amantadin ile aynı renal katyonik taşı ma sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkile ip, plazma düzeyinde artış riski olu turabilir.
  - Memantin, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
  - Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda Uluslararası normalize edilmiş oran (INR) artışı olan izole durumlar rapor edilmiştir. Nedensel bir ili ki kurulması olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya INR'nin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.
  - Karbonik anhidraz inhibitörleri ve sodyum bikarbonat ile kullanımında klerens düş ebilir. Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen tek-doz farmakokinetik çalış malarında memantin ile gliburid/metformin kombinasyonu veya donezepil arasında anlamlı bir ilaç etkile imi gözlenmemiştir.
  - Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen bir klinik çalış mada, memantin galantamin farmakokineti i 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 ili kin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ili kin herhangi bir etkile im çalış ması tespit edilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ili kin herhangi bir etkile im çalış ması tespit edilmemiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

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

REMEMBA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri rapor edilmemiştir.

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

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

### **Gebelik dönemi**

Hamilelerde donepezil ve memantin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde donepezil ile yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemekle beraber doğum öncesi ve sonrası toksisite gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri). Memantin ile yapılan hayvan çalışmaları, insan maruziyetinden aynı veya biraz daha yüksek olan maruz kalma seviyelerinde intrauterin büyümeyi azaltma potansiyeli göstermektedir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

REMEMBA gebelik döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

Hayvan çalışmaları memantinın, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğunu göstermektedir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

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

Alzheimer tipi demans, araç kullanma performansında bozulmaya sebep olabilir veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir. Buna ek olarak REMEMBA özellikle başlangıçta veya doz artırımını esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. REMEMBA tedavisi



uygulanan ve araç ve makine kullanmaya devam eden Alzheimer hastalarının, araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. REMEMBA hafif veya orta düzeyde araç veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

Donepezil hidroklorür

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

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Soğuk algınlığı

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Senkop\*, baş dönmesi, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Nöbetler\*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom

#### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atriyoventriküler blok

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: şal, bulantı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlıklar

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik ve duodenal ülserler

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

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

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın: Kızarıklık, kaşıntı

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

Yaygın: Kas krampları

Çok seyrek: Rabdomiyoliz\*\*\*\*

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: İdrar kaçırma

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

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Bitkinlik, ağrı

### **Ara tırmalar**

Yaygın olmayan: Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyonlarında minör artışlar

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın: Kaza

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

\*\* Halüsinasyon, anormal rüyalar ve kabuslar doz azaltılması ya da tedaviye son verilmesi ile çözümlenmemiştir.

\*\*\* Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda REMEMBA tedavisine son verilmesi değerlendirilmelidir.

\*\*\*\* Rabdomiyoliz, Nöroleptik Malign Sendromundan bağımsız bir şekilde donepezil tedavisinin bağımlı veya doz artışı ile yakın zamansal ilişkisi değerlendirilmelidir.

Memantin

Hafif, orta ve iddetli demansta yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalı malarda memantin ile görülen advers olayların toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemi tir; advers olaylar genellikle hafif ve orta iddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık olu an advers olaylar: sersemlik hali (sırasıyla %6,3-%5,6), ba a rısı (%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

### **Ba ı ıklık 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 bozuklu u

Yaygın olmayan: Yürüyü anormallili i

Çok seyrek: Nöbetler

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kalp yetmezli i

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

### **Solunum, gö üs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Konstipasyon

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit<sup>2</sup>

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Artmış karaciğer fonksiyon testi

Bilinmeyen: Hepatit

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

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

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

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

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

#### Üşheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üşheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir üşheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 dozun sırasıyla yaklaşık 225 ve 160 katıdır. Kolinerjik stimülasyonun dozla ilgili belirtileri hayvanlarda gözlemlenmiş olup, bunlara ani harekette azalma, yüzükoyun yatma pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılaması, klonik konvülsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılaması, miyozis, fasikülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme dahildir. Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılaması, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla tanınan kolinerjik

krizle sonuçlanabilir. Adale zayıflamasının artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının söz konusu olması halinde ölümlerle sonuçlanabilir.

Her doz a ımı vakasında olduğu gibi, genel destek tedbirlerinden yararlanılmalıdır. Donepezil hidroklorürün doz a ımında antidot olarak atropin gibi üçüncül antikolinergikler kullanılabilir. Etkiye göre titre edilmiş atropin sülfatın damardan verilmesi tavsiye edilir: 1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir. Glikopirolat gibi dördüncül antikolinergiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atımında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil hidroklorürün ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

### *Memantin hidroklorür*

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası çalışmalarında elde edilen a ırı doz ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Semptomlar: Göreceli büyük a ırı 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 a ımı 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.

Ba k bir büyük doz a ımı vakasında da hasta yaşamı 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 a ımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Zehirlenme veya doz a ımı 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 asitletirilmesi, zorunlu diürez uygun olan şekilde kullanılmalıdır.

Genel santral sinir sistemi a ırı 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 geridonümlü inhibitörüdür. Donepezil hidroklorür, esas olarak santral sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirikolinesteraza kıyasla bu enzimin 1000 kat daha güçlü bir inhibitörüdür.

##### Klinik çalışmalar

###### Hafif ve orta şiddette Alzheimer Hastalığı

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

Donepezilin Alzheimer tipi demansın tedavisindeki etkinliği 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 etkinlik kriteri birlikte kullanılmıştır. ADAS-cog, hasta yakınından gelen bilgiler dahilinde klinisyenin görüşüne dayalı değişimlik izlenimi (CIBIC+ - global fonksiyonları ölçeği), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası (CDR - sosyal ortamlardaki, evdeki, hobilerindeki ve kişisel bakımdaki becerileri ölçeği).

Aşağıda listelenen özelliklere uyan hastalar tedaviye cevap vermiş kabul edilmiştir.

Cevap = ADAS-Cog'da en az 4 puanlık gelişme

CIBIC+'da kötüleşme olmaması

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

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

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

Donepezil, tedaviye cevap verdiklerine karar verilen hastaların yüzdesinde doza bağımlı olarak istatistiksel açıdan önemli bir artış oldu.

### *Memantin hidroklorür*

Etki mekanizması

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

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

Demanslı hastaların beyninde uzun süreli artmış olan glutamat seviyeleri; Mg<sup>+2</sup> iyonlarının voltaja bağımlı NMDA reseptörlerini bloke etmesini önleyerek, Ca<sup>+2</sup> iyonlarının hücre içine sürekli akmasına sebep olur ve böylece nöronal dejenerasyona yol açar. Yapılan çalışmalar; memantin hidroklorürün NMDA reseptörlerine Mg<sup>+2</sup> iyonlarına göre daha etkin bulunduğunu ve böylece, Ca<sup>+2</sup> iyonlarının NMDA kanalında akmasını etkin olarak bloke ederken sinaptik salınan glutamatın yüksek konsantrasyonlarıyla kanalların geçici fizyolojik aktivasyonunu koruduğunu göstermektedir.

Klinik Çalışmalar

Orta ve iddetli Alzheimer hastalarında (Mini mental durum muayenesi-MMSE ba langıç toplam skorları 3-14 olan) yapılan bir pivotal monoterapi çalı masına ayaktan tedavi gören 252 hasta dahil edilmi tir. Çalı ma, 6 ayda, memantin tedavisinin, plaseboya kıyasla, yararlı etkileri oldu unu göstermi tir (Klinisyenin görü meye dayalı de i im izlenimi (CIBIC-plus)):  $p=0,025$ ; Alzheimer Hastalı ı birli i Çalı ması-Günlük ya am aktiviteleri (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; iddetli yıkım ölçe i- SIB  $p=0,002$  için gözlemlenen vakaların analizi).

Hafif ve orta iddette Alzheimer hastalı ı (MMSE ba langıç toplam skorları 10 – 22 olan) tedavisinde memantin pivotal monoterapi çalı masına 403 hasta dahil edilmi tir. Memantin ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre, u primer sonlanma noktaları açısından istatistiksel olarak anlamlı ekilde daha iyi etki göstermi tir: 24. haftada (leri ta ınımı son gözlem- LOCF), ADAS-cog ( $p=0,003$ ) ve CIBIC-plus ( $p=0,004$ ). Hafif ve orta iddetli Alzheimer Hastalı ının bir ba ka monoterapi çalı masına toplam 470 hasta (MMSE ba langıç toplam skorları 11 – 23) randomize edilmi tir. Prospektif olarak tanımlanmı primer analizde, 24. haftada primer etkinlik sonlanma noktasında istatistiksel olarak anlam ta ıyan bir de ere ula ılmamı tır.

Orta ve iddetli Alzheimer hastalı ı (MMSE toplam skorları  $<20$ ) olan hastalarla yürütülen 6 farklı faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık çalı madaki (monoterapi çalı maları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin stabil bir dozunu alan hastaların katıldı ı çalı malar dahil) hastaların meta-analizi, memantin tedavisinin, kognitif, global ve fonksiyonel alanlarda istatistiksel olarak anlamlı ekilde daha iyi etki olu turdu unu göstermi tir. Hastalar bu üç alanda e zamanlı meydana gelen kötüle me ile tanımlandı ında, sonuçlar, plasebo verilen birçok hastada bu kötüle menin memantin tedavisi gören hastaların iki katı ekinde ortaya çıkması ile, memantinin kötüye gidi i önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı oldu unu göstermi tir (%21 ve %11,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

*Donepezil hidroklorür*

#### Emilim:

Oral yolla alınan donepezil iyi absorbe edilir. Ba ıl biyoyararlanımı %100'dür. Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yakla ık 3 ila 4 saat sonra ula ılır. Plazma konsantrasyonları ve e ri altında kalan alan dozla orantılı olarak artmaktadır. Yarılanma ömrü yakla ık 70 saat



oldu undan, düzenli olarak günde tek doz alınarak kararlı duruma a amalı olarak ula ır. Tedaviye ba landıktan sonra 3 hafta içinde yakla ık kararlı duruma ula ılır. Bir kere kararlı duruma ula ıldıktan sonra, plazmadaki Donepezil hidroklorür konsantrasyonları ve onunla ilgili farmakodinamik aktivite geçen günlerle çok az de i me gösterir. Donepezil Hidroklorür absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmemektedir.

#### Da ılım:

Donepezil hidroklorür yakla ık olarak %95 oranında plazma proteinlerine ba lanır. Aktif metabolit olan 6-O-desmetildonepezilin plazma proteinlerine ba lanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün muhtelif vücut dokularındaki da ılımı kesin ekilde incelenmemi tir. Bununla birlikte, sa lıklı erkek gönüllülerde yapılan bir kütle dengesi incelemesinde <sup>14</sup>C-i aretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasından 240 saat sonra ilacın yakla ık %28'i açığa çıkmamı tır. Bu, donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinin vücutta 10 günden uzun süre kalıcı olabileceklerini göstermektedir.

#### Biyotransformasyon:

Donepezil Hidroklorür hem idrarla de i meden atılmakta hem de sitokrom P450 sistemi tarafından (CYP 2D6 ve 3A4) ba lıca 2'si aktif olmak üzere 4 ana metabolite çevrilmektedir. <sup>14</sup>C-i aretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasının ardından, alınan dozun yüzde oranıyla ifade edilen plazma radyoaktivitesine göre temel olarak, bozulmamı donepezil hidroklorür (%30), 6-Odesmetil donepezil (%11-donepezil hidroklorür aktivitesine benzer aktivite gösteren tek metaboliti), donepezil-cis-N-oksit (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 5-Odesmetil donepezil glukuronit konjugatı (%3) belirlenmi tir. Donepezil Hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dola ıma girdi ini gösterecek hiçbir belirti bulunmamaktadır.

#### Eliminasyon:

Alınan dozun yakla ık %57'si idrarla atılırken (%17'si de i memi donepezildir), %14,5'i dı kı ile atılmı olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahın esas atılım yolları oldu unu göstermektedir.

#### Do rusallık/Do rusal olmayan durum:

Plazma konsantrasyonları ve e ri altında kalan alan dozla orantılı olarak artar. Hafif ve orta derecede karaci er yetmezli i olan hastalarda karalı hal konsantrasyonları yükselme tir, ortalama EAA de erinde %48 ve ortalama Cmaks de erinde %39 artı olur.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Cinsiyet, ırk ve sigara içme alı kanlı ının donepezil hidroklorürün plazma konsantrasyonları üzerinde önemli sayılabilecek klinik bir etkisi yoktur. Donepezilin farmakokineti i sa lıklı ya lılarda, Alzheimer hastalarında veya vasküler demanslı hastalarda tam olarak incelenmemi tir. Ancak hastalardaki ortalama plazma seviyeleri sa lıklı genç gönüllülerdekine yakındır.

Hafif ya da orta iddetli karaci er yetmezli i olan hastalarda, donepezilin kararlı durum konsantrasyonunda artı gözlenmi tir; EAA ortalamasında %48, Cmaks ortalamasında %39 (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama ekli).

### *Memantin hidroklorür*

#### Emilim:

Oral olarak kullanılan memantin hidroklorürün mutlak biyoyararlanımı 3-8 saatlik Tmaks de eri ile yakla ık %100'dür. Besinlerin memantin hidroklorür absorpsiyonu üzerinde herhangi bir etkisi bildirilmemi tir.

#### Da ılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar ile, 70-150 ng/ml (0,5-1 µmol) arasında ki iden ki iye büyük de i im gösteren kararlı durum plazma konsantrasyonları elde edilmi tir. 5-30 mg'lık günlük dozlar alındı ında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0,52 olarak hesaplanmı tir. Da ılım hacmi yakla ık 10 L/kg 'dır. Memantin hidroklorür %45'i plazma proteinlerine ba lanır.

#### Biyotransformasyon:

Memantin hidroklorür oral olarak alındıktan sonra %80'i de i memi olarak kanda bulunur. Memanti hidroklorürün ba lıca ana metabolitleri N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izomerik karı ımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinde NMDA-antagonisti aktivitesi bulunmamaktadır. Yapılan in vitro çalı malarda sitokrom P450 enzim sistemi tarafından katalizlenen herhangi bir reaksiyon saptanmamı tir.

Oral olarak alınan <sup>14</sup>C-memantin hidroklorür ile yapılan çalı mada, %99'dan fazlası renal yolda olmak üzere dozun ortalama %84'ü 20 gün içerisinde atılmı tır.

#### Eliminasyon:

Memantin hidroklorür terminal yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) 60-100 saattir. Monoeksponansiyel ekilde elimine olur. Normal renal fonksiyonu olan gönüllülerde yapılan çalı malarda, total klerens 170 ml/dakika/1,73 m<sub>2</sub> 'ye kadar yükselme tir. Toplan klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sa lanır. Renal klirens, olasılıkla katyonik ta ıyıcı proteinleri aracılı ıyla, tübüler reabsorbsiyon ekinde olur. Alkali idrar durumunda memantin hidroklorürün renal eliminasyonu 7-9 kat azalabilir. drarın alkalizasyonu, diyetdeki köklü de i im (örne in etoburluktan vejetaryan diyete geçi gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucunda olu abilir.

#### Do rusallık/do rusal olmayan durum:

Gönüllülerde yapılan çalı malarda, 10-40 mg'lık dozlarda lineer farmakokinetik gösterdi i saptanmı tır.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ili kisi:

Günde 20 mg memantin dozunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri memantin frontal kortekste 0,5 µmol olan ki de erini ( $k_i$  = inhibisyon sabiti) kar ılamaktadır.

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

#### *Donepezil hidroklorür*

##### Genel

Deney hayvanları üzerinde yapılan kapsamlı deneyler bu bile i in amaçlanan kolinerjik stimülator etkisi haricinde çok az etki yaptı ını göstermi tir.

##### Mutajenite

Donepezil, bakteri ve memeli hücresi mutasyon analizlerinde mutajenik bulunmamı tır.

Donepezil hidroklorür ters bakteri mutasyonunda ve fare lenfoma testlerinde genotoksik de ildir. Kromozomal de i im testlerinde, *in vitro* ortamda, hücreler için a ırı toksik de erlerdeki ve kararlı durum plazma konsantrasyonlarından 3000 kat fazla konsantrasyonlarda bazı klastojenik etkiler gözlemlenmi tir ancak *in vivo* fare mikronukleus modelinde hiçbir

klastrojenik veya di er genotoksik etkiler gözlemlenmemi tir ve *in vivo/in vitro* UDS testlerinde hiçbir DNA hasarı gözlemlenmemi tir.

#### Karsinojenite

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

#### Do urganlık

Donepezil hidroklorür, 10 mg/kg/gün (mg/m<sup>2</sup> cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yakla ık 8 katı) dozuna kadar olan dozlarda sıçanlarda do urganlık üzerinde çiftle me dönemi siklusunun hafifçe uzaması dı nda hiçbir etki yapmamı tir. Donepezil hidroklorür sıçanlar veya tav anlarda teratojenik etkili bulunmamı tir. Hamile sıçanlarda 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda ölü do umlar ve yeni do anın hayatta kalması üzerine hafif etkileri olmu tur (bkz. Bölüm 4.6 – Gebelik ve laktasyon).

#### *Memantin hidroklorür*

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalı malarında, memantin benzeri di er NMDA-antagonistleri, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) olu turmu tur. Ataksi ve di er prelinik i aretler, vakuolizasyon ve nekroza önce görülmektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan deney hayvanlarında uzun süreli yapılan çalı malarda bu etkiler görülmedi inden, bu bulguların klinik ba lantısı bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalı malarında kemirgenlerde ve köpeklerde, oküler de i iklikler gözlemlenmi tir fakat bu durum maymunlarda görülmemi tir. Memantin ile yapılan klinik çalı malarda, özgün oftalmoskopik incelemeler, herhangi bir oküler de iikli i ortaya koymamı tir.

Lizozomlarda memantin birikimine ili kin pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmi tir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki di er ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikme ile akci erlerde görülen vakuolizasyon arasında bir ili ki olması

olasıdır. Etki, kemirgenlerde, sadece yüksek dozlarda görülmektedir. Bu bulguların klinik ba lantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart deneyler sonucu, genotoksisite gözlenmemi tir. Fareler ve sıçanlarda, ömür boyu yapılan çalı malarda, hiçbir karsinojenite bulgusuna rastlanmamı tır. Memantin, maternal toksik dozlarda dahi, sıçanlarda ve tav anlarda teratojenik etki göstermemi ve üretkenli e ili kin hiçbir advers etki saptanmamı tır.

Sıçanlarda, insanlara uygulanan düzeydeki dozlara e de er veya biraz yüksek oranlarda yapılan uygulamalarda, fetal büyümenin azaldı ı görülmü tür.

## **6. FARMASÖT K ÖZELL KLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sorbitol

Kolloidal silikon dioksit

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Sukraloz

Krospovidon

Nane aroması

Magnezyum stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli de il.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklı ında ve kuru yerde saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteli i ve içeri i**

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

### **6.6 Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler**

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

#### **7. RUHSAT SAH B**

ARD FARMA LAÇ PAZARLAMA T C. LTD. T .

Teknopark stanbul, Sanayii Mah. Teknopark Bulvarı

No: 1 / 4 A 101 Pendik 34906 stanbul

Tel: 0 216 518 83 90

Faks: 0 216 518 83 92

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

2019/289

#### **9. LK RUHSAT TAR H / RUHSAT YEN LEME TAR H**

lk ruhsat tarihi: 12.06.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H**