

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EVERON 90/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İdebenon 90.00 mg

Memantin hidroklorür 5.00 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 284.00 mg

Kroskarmelloz sodyum 15.00 mg

Lesitin (Soya) (E 322) 0.35 mg

Gün batımı sarısı (E 110) 0.079 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Turuncu renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve şiddetli Alzheimer tipi demansın 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. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda yapılmalıdır.

EVERON'un tolere edilmesi ve dozajı, tercihen tedavi başlangıcından sonraki üç ay içinde düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Sonrasında, EVERON'un sağladığı klinik yarar ve hastanın tedaviye toleransı güncel klinik rehberler doğrultusunda düzenli olarak değerlendirilmelidir. Terapötik fayda olumlu olduğu ve hasta EVERON'u iyi tolere ettiği

sürece, idame tedavisine devam edilebilir. Terapötik etkinin artık olmadığına dair bir kanıt varlığında veya hasta tedaviyi tolere etmiyorsa EVERON'un bırakılması düşünülmelidir.

EVERON için önerilen doz günde bir defa bir tablet (90/5 mg)'tir. Hastanın ihtiyacına göre bu doz 360/20 mg doza kadar arttırılabilir.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

EVERON, yemeklerden sonra bir miktar su ile birlikte her gün aynı saatte alınmalıdır.

Tabletler bütün olarak yutulmalıdır; çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

EVERON'un içeriğindeki idebenon ile orta-şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda, idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Bu nedenle hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda idebenon dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda idebenonun kullanımına ilişkin veri bulunmadığı için, bu hastalarda idebenon kullanılmamalıdır.

EVERON'un içeriğindeki memantin için hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) doz ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) memantin günlük dozu 10 mg olmalıdır. Tedavi en az 7 gün boyunca iyi tolere edilirse, günlük doz 20 mg düzeyine arttırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için memantin günlük dozu 10 mg olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

EVERON'un içeriğindeki idebenon ile hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda, idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Bu nedenle hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda idebenon dikkatli kullanılmalıdır. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda idebenon kullanılmamalıdır.

EVERON'un içeriğindeki memantin için hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh A ve Child Pugh B) doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

EVERON'un içeriğindeki memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda, EVERON'un içeriğindeki idebenonun etkililiği ve güvenilirliğine dair yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle, EVERON 65 yaşın üzerindeki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

EVERON,

- İdebenona, memantin hidroklorüre ya da ürünün içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

EVERON 0,35 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İdebenon

İdebenon tedavisine başlanmadan önce tedaviyi başlatacak olan doktor, hastanın medikal öyküsü hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Buna ek olarak doktor aynı zamanda, hastanın herhangi bir alerjisinin olup olmadığı, son zamanlarda kullanmış ya da kullanmakta olduğu ilaçlar (reçetesiz satılan ilaçlar, rekreasyonel ilaçlar) hakkında da bilgi sahibi olmalıdır.

Hastalar aşırı doz ilaç aldıklarını düşündüklerinde, acilen doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

İdebenon kullanımı öncesinde ve sonrasında ve ayrıca idebenon dozu artırılırken kanda eritrosit ve lökosit sayıları takip edilmeli ve karaciğer fonksiyonları ölçülmelidir.

Hematoloji

İdebenonun pazarlama sonrası kullanımında ender olarak lökositopeni ve agranülositoz rapor edilmiştir.

Tam kan sayımı tedaviye başlamadan önce ve tedavi başladıktan sonra düzenli olarak yapılmalıdır (Bkz. İzlem ve Laboratuar testleri).

Tedavinin herhangi bir döneminde soğuk algınlığı veya grip benzeri veya enfeksiyon hastalıklarının semptomlarının oluşması, halsiz hissetme veya yaralanma veya kanamaların tedavi öncesine göre daha uzun sürmesi durumlarında hastaların hekimlerine danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Hekimler tam kan sayımının yapılmasının gerekliliğini değerlendirmelidir.

Hepatik/Biliyer/Pankreatik

EVERON orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara reçete edilmemelidir (Bkz. Kontrendikasyonlar). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Tedaviye başlanmadan önce ve başladıktan sonra Kan/karaciğer değerleri düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. İzlem ve Laboratuvar testleri).

Hastalar karaciğer disfonksiyonun belirtilerinin (örn, pruritus, koyu idrar, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyeti veya açıklanamayan grip benzeri semptomlar) oluşması durumunda hastaların hekimlerine danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Renal

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda idebenonun inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

İzlem ve Laboratuvar testleri

Tam kan hücre sayımı

EVERON tedavisine başlamadan önce normal tam kan hücre sayımı (TKHS) ölçümü yapılmalıdır. EVERON tedavisine başladıktan veya doz artırıldıktan bir ay sonra ve tedavinin 3. ayında ve her altı ayda bir TKHS ölçümü tekrar yapılmalıdır.

Klinik semptomlar görülürse ek bir TKHS ölçümü yapılmalıdır. Kan hücre sayısı azalan hastalarda doz azaltılmalı veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri

Seyrek olarak karaciğer fonksiyon test değerlerinin arttığı rapor edilmiştir. EVERON tedavisine başlandıktan veya doz artırıldıktan bir ay sonra ve tedavinin 3. ayında ve her altı ayda bir karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

İlave karaciğer fonksiyon testlerinin yapılma sıklığı klinik duruma veya ilişkili semptomlara bağlıdır.

Memantin HCl

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

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip advers etkilerin (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha kuvvetli görülmesine sebep olabilir (bkz. bölüm 4.5).

İdrarın pH'sını yükselten faktörler var ise (bkz. bölüm 5.2) hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin; etoburluktan vejetaryen diyete geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

Memantin ile yapılmış bir çok 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 durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

Laktoz uyarısı

EVERON laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Gün Batımı Sarısı uyarısı

EVERON her dozunda 0,079 mg gün batımı sarısı içermektedir. Gün batımı sarısı alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İdebenon

İdebenonun metabolizasyon enzimi henüz tanımlanmamıştır ama eliminasyonu başlıca konjugasyon ile olmaktadır. CYP2C19, CYP1A2 ve CYP3A4'ün indükleyicileri ve inhibitörleri idebenonun metabolizmasını etkileyebilir. Bu durumun klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

- Amitriptilin ile yapılan klinik çalışmada, günde tek doz olarak uygulanan 75 mg amitriptilin ile günde tek doz olarak uygulanan 120 mg idebenon ve günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Fluvoksamin ile yapılan klinik çalışmada, günde tek doz olarak uygulanan 100 mg fluvoksamin ile günde tek doz olarak uygulanan 120 mg idebenon ve günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Lityum ile yapılan klinik çalışmada, 2252 mg'a kadar günde tek doz olarak uygulanan lityum ile günde tek doz olarak uygulanan 120 mg idebenon ve günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Donepezil ile yapılan klinik çalışmada, 14 gün boyunca günde 1 kez uygulanan 5 mg donepezil ile günde 3 kez uygulanan 360 mg (1080 mg) idebenon arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Memantin HCl

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

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

- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir (bkz. bölüm 4.4). 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, hidroklorotiyazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda INR (Uluslararası normalize edilmiş oran) artışı olan izole durumlar rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya INR'nin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.
- Karbonik anhidraz inhibitörleri ve sodyum bikarbonat ile kullanımında klerens düşebilir.

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

EVERON için özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

EVERON için pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

EVERON içeriğindeki idebenon ve memantin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

EVERON içeriğindeki memantin ile yapılan hayvan çalışmaları ise, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel riskin bilinmemesi sebebiyle EVERON, kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

EVERON içeriğindeki idebenon ve memantin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, idebenonun anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Emziren kadınlar EVERON kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

EVERON içeriğindeki idebenon ile yapılan hayvan çalışmaları, insanlardakine göre daha yüksek maruziyet düzeylerindeki idebenonun üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bulunmadığını göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olur. Buna ilave olarak, EVERON'un içeriğindeki memantin araba ve makine kullanma yeteneğine az veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastaların, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantin klinik çalışmalarından ve tıbbın hizmetine sunumundan itibaren toplanmıştır. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sunulmuştur.

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık	
		İdebenon	Memantin
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Mantar enfeksiyonları		Yaygın olmayan
	Gastroenterit	Bilinmiyor	
	İnfluenza	Bilinmiyor	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eritrositopeni	Bilinmiyor	
	Lökositopeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor	
	Hipersensitivite	Bilinmiyor	Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Bilinmiyor	

Psikiyatrik hastalıklar	Uyuklama hali		Yaygın
	Konfüzyon, halüsinasyon ¹		Yaygın olmayan
	Psikotik reaksiyonlar ²		Bilinmiyor
	Ajitasyon	Bilinmiyor	
	Deliryum	Bilinmiyor	
	Poriomani	Bilinmiyor	
	Halüsinasyon	Bilinmiyor	
Sinir sistemi hastalıkları	Tremor	Bilinmiyor	
	Hiperkinezi	Bilinmiyor	
	Baş ağrısı, baş dönmesi	Bilinmiyor	
	İnsomnia	Bilinmiyor	
	Dikkat eksikliği	Bilinmiyor	
	Konvülsiyonlar	Bilinmiyor	Çok seyrek
	Sersemlik	Bilinmiyor	Yaygın
	Yürüyüş anormalliği		Yaygın olmayan
	Senkop	Bilinmiyor	
Kardiyak hastalıklar	Kardiyak yetmezlik		Yaygın olmayan
	Anjina pektoris	Bilinmiyor	
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon		Yaygın
	Venöz tromboz/tromboembolizm		Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Bilinmiyor	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı	Bilinmiyor	
	Epigastralji	Bilinmiyor	
	Diyare	Bilinmiyor	
	Reflü özofajit	Bilinmiyor	
	Dispepsi	Bilinmiyor	
	Kabızlık	Bilinmiyor	Yaygın

	Kusma	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Pankreatit ²		Bilinmiyor
Hepato-bilier hastalıklar	AST, ALT, GGT, serum albümin ve LDH aktivitelerinde ve serum albümin seviyelerinde yükselme	Bilinmiyor	
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji	Bilinmiyor	
	Göğüs ağrısı	Bilinmiyor	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Böbrek yetmezliği	Bilinmiyor	
	Kromatüri	Bilinmiyor	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Huzursuzluk	Bilinmiyor	
	Kolesterol ve trigliserid seviyelerinde yükselme	Bilinmiyor	
	Baş ağrısı		Yaygın
	Yorgunluk		Yaygın olmayan
Araştırmalar	Beyaz kan hücrelerinde azalma	Bilinmiyor	

¹ Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

² Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

Pazarlama sonrası veriler

Verilere göre yılda yaklaşık 400.000 hasta idebenon kullanmaktadır. Kognitif hastalıkları olan hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılan doz 90 -180 mg/gün'dür.

2007 Mayıs ayına kadar geçen yirmi yıllık süreçte, spontan raporlardan ve literatürlerden elde edilen verilere göre toplam 64 hastada ciddi ilaç reaksiyonu bildirilmiştir. Bu hastaların 23'ünde kan hücre anormalliği (beyaz hücre, kırmızı hücre ve platelet sayısında azalma), 9'unda anormal karaciğer fonksiyon değerleri bildirilmiştir.

Seyrek olarak kromatüri ve BUN artışı rapor edilmiştir.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İdebenon

İdebenonun doz aşımı sonucunda meydana gelen herhangi bir toksisite vakası bildirilmemiştir. İdebenonun spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Böyle bir durumda hastaya destekleyici tedavi verilmelidir.

Memantin HCl

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası aşamalarda elde edilen aşırı doz ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Semptomlar: Göreceli olarak yüksek 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. İlacın 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: Psikoanaleptikler

ATC kodu: N06BX13 (İdebenon) ve N06DX01 (Memantin hidroklorür)

İdebenon

Farklı bir etki mekanizmasına sahip olan idebenon, Alzheimer tedavisinde kullanılan potansiyel sitoprotektif bir ilaçtır. İdebenon gibi antioksidan ve serbest radikal etkili bileşikler, β -amiloid'e bağlı nörotoksisiteyi ve bilişsel fonksiyondaki bozulmaları düzeltebilir. Lipid peroksidasyonunu engelleme yeteneği nedeniyle idebenon, hücre membranlarını ve mitokondriyi oksidatif hasardan korur. Antioksidan özelliği ile merkezi sinir sistemini serebral iskemide ve sinir hasarına karşı korur. İdebenon aynı zamanda iskemide ATP formasyonunu koruyarak ETC (elektron transport zinciri) ile etkileşime girer. Bu bileşik aynı zamanda Alzheimer'da ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli olan sinir gelişim faktörünü stimüle eder. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar idebenonun iskemide nedeniyle oluşan sinir hücre hasarını azalttığını, nörotransmitter bozuklukları ve/veya serebral metabolizmayı düzelttiğini ve öğrenmeyi kolaylaştırdığını göstermektedir. Bunlara ek olarak, hafıza, dikkat toplanması ile oryantasyon üzerine etkili olduğu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Klinik çalışmalar:

Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, hafif ila orta derecede Alzheimer tipi demansı (DAT) olan hastalarda idebenonun iki dozu ile çalışılmıştır. 300 hasta 6 ay boyunca plasebo (n=100), günde 3 kez 30 mg idebenon (n=100) veya günde 3 kez 90 mg idebenon (n=100) almak üzere randomize edilmiştir.

Tablo: Tedavi grubundaki tedavinin 6 ayından sonraki iyileşme oranı

Yanıt verenlerin oranı toplam hasta sayısına ve yanıt verenlerin yüzdesi: ITT örneği

Değişkenler	Plasebo		30 mg		90 mg		P değeri
	Oran	%	Oran	%	Oran	%	
Tüm hastalar							
ADAS-Cog	34/83	41.0	35/79	44.3	47/85	55.3	0.031
ADAS-Noncog	11/83	13.3	20/79	25.3	21/85	24.7	0.035
CGI-İyileşme	56/83	67.5	57/79	72.2	71/87	81.6	0.018
ADAS-Total \geq 20							
ADAS-Cog	24/48	50.0	29/51	56.9	38/51	74.5	0.006
ADAS-Noncog	9/48	18.8	16/51	31.4	20/51	39.2	0.014
CGI-İyileşme	23/48	47.9	34/51	66.7	46/52	88.5	0.000

İlişkili iyileşme: ADAS-Cog; en az -6 puan; ADAS-nonCog: en az -4 puan; CGI-İyileşme: 'az' ile "çok fazla". Tedaviler arasındaki P değerleri Mantel – Haenteszel χ^2 test'ten hesaplanmıştır.

6 aylık tedaviden sonra günde 3 kez 90 mg idebenon alan grubun ADAS-total ve ADAS-Cog değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gözlenmiştir. CGI-Düzelmesi, ADAS-Cog ve ADAS-nonCog ölçümleri için yapılan analizde günde 3 kez 90 mg alınan idebenonun, plaseboya göre anlamlı oranda üstünlük sağladığı görülmüştür. Yapılan tüm değerlendirmelerde, güvenilirlik ile ilgili olumsuz bir bulguya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, DAT hastalarının tedavisinde idebenonun etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Hafif ila orta derecede Alzheimer tipi demansı (DAT) olan hastalarda, idebenonun etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 2 yıllık, prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli ve 3 paralel gruptan oluşan bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Toplam 450 hasta, 12 ay boyunca plasebo ve ardışık 12 ay boyunca da günde 3 kez 90 mg idebenon almak (n=153) veya 24 ay boyunca günde 3 kez 90 mg idebenon almak (n=148) veya 24 ay boyunca günde 3 kez 120 mg idebenon almak (n=149) üzere randomize edilmiştir. Plasebonun kullanıldığı kontrol periyodu boyunca (tedavinin ilk yılı) idebenon, birincil etkinlik değişkeni ADAS-total ve tüm ikincil etkinlik değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı, doza bağımlı düzelmeler meydana getirmiştir. Tedavinin ikinci yılı boyunca etkinliğin kaybolduğuna dair bir bulgu gözlenmemekle birlikte, 12. ayda yapılan vizitlere göre ikinci yılda çoğu etkinlik değişkenlerinin daha da düzeldiği saptanmıştır. Ayrıca tedavinin ikinci yılı boyunca, açık bir şekilde doza bağlı olarak etkinliğin (plasebo/90 mg idebenon < 90 mg idebenon < 120 mg idebenon) arttığı gözlenmiştir.

Hafif ila orta şiddetli vasküler kökenli mental bozukluğu olan 108 yaşlı hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada hastalar 120 gün boyunca,

günde 2 kez 45 mg oral idebenon tedavisi almışlardır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, idebenonun multipl infarktlı demans tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Hafıza, dikkat ve bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmeleri gösteren testlerde, plaseboya göre idebenon tedavisiyle, anlamlı oranda düzelmiş skorlar elde edilmiştir ($P<0.006$). İlacın iyi tolere edildiği ve multipl infarktlı demansı olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviden önce veya sonra, hastaların laboratuvar değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Memantin HCl

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demansta semptomların ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

Memantin; voltaj bağımlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş nöron işlev kaybına yol açabilen glutamat tonik seviyelerinin 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 memantinin kötüye gidişi önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (%21 ve %11, p<0,0001).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İdebenon

Emilim:

İdebenon, oral uygulamanın ardından gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir. İdebenon, sağlıklı gönüllülerde 30-180 mg tek doz uygulanmasının ardından 0,9-2,1 saat içerisinde 327-1957 µg/L maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) ulaşır. İdebenon dozu 30 ile 180 mg aralığında artırıldığında, plazma konsantrasyonları da doğrusal olarak artar. Sağlıklı gönüllülerde idebenonun tekrarlı doz uygulamasının ardından (10 gün boyunca günde 2 kez 45 mg ya da 7 gün boyunca günde 3 kez 30-120 mg) ölçülen C_{maks} değerleri (369-1896 µg/L aralığında) ile tek doz uygulanmasının ardından ölçülen değerler arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu da tekrarlı doz uygulaması boyunca kayda değer ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir.

İdebenonun absorpsiyonu, tokluk durumunda açlık durumuna göre daha yüksektir. Kahvaltıdan önce ya da sonra tek doz 100 mg idebenon alan 3 sağlıklı gönüllüde C_{maks} değerleri açlık durumunda 439 µg/L ve tokluk durumunda 787 µg/L ve eğri altındaki alan (EAA) değerleri açlık durumunda 2795 µg/L.s ve tokluk durumunda 4158 µg/L.s olarak bulunmuştur.

Dağılım:

İdebenonun yaklaşık olarak %96'sı plazma proteinine bağlanır. Klinik öncesi veriler idebenonun bağırsak, karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere tüm dokulara büyük ölçüde dağıldığını göstermektedir. İdebenon mitokondride önemli miktarlarda lokalize olarak beyine de girmektedir.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon, sülfatların ve glukuronidlerin konjugasyonunu takiben kinon halkasının redüksiyonuyla ve yan zincirlerdeki oksidatif kısalma aracılığıyla meydana gelir. İdebenon, konjuge idebenon ve faz I metabolitleri (QS10, QS6 ve QS4; okside hidroksidesil yan zinciriyle) ve bunlara benzer faz II metabolitlerinin (glukuronidler ve sülfatlar) meydana gelmesi ile sonuçlanan yüksek bir ilk geçiş metabolizması gösterir. Plazmadaki ana metabolitler konjuge idebenon ve konjuge QS4'tür.

İn vitro etkileşim çalışmalarında idebenonun 2,4 µM'lık IC₅₀ konsantrasyonu ile sitokrom P450 2C19'u yarışmalı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte bir klinik etkileşim çalışmasında, sitokrom P450 2C19'un bir substratı olan amitriptilinin düzeylerinde klinik ile ilgili etkiler gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

İdebenonun renal klerensi güçlüdür. Sağlıklı gönüllülere radyoaktif olarak işaretlenmiş tek doz 90 mg idebenon uygulanmasının ardından 7 gün sonra, %79,8'inin (ilk 8 saatte %60,2'si) idrarla; %7,1'inin dışkı ile atıldığı gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde tek doz idebenonun terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü (t_{1/2β}), 2,6 ila 21,7 saat arasında değişmektedir. Bu çeşitliliğin, çalışmalar arasındaki metodoloji farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tekrarlı uygulamalardan sonra idebenonun vücutta birikmediği görüldüğünden, bazı bireylerde bildirilen yüksek t_{1/2β} değerleri muhtemelen klinik olarak anlamlı değildir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı erişkin erkek gönüllülerle yapılan bir çalışmada oral yolla 1050 mg'a kadar tek doz ve 2250 mg'a kadar tekrarlı dozlarda alınan idebenonun doğrusal farmakokinetik özellik gösterdiği gözlenmiştir.

Memantin HCl

Emilim:

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir. T_{maks} değeri 3-8 saattir. Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar, 70-150 ng/ml (0.5-1 µmol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren sabit durum plazma konsantrasyonları ile sonlanmıştır. 5-30 mg'lık günlük dozlar alındığında, ortalama BOS/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L/kg 'dır. Memantin %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80'i ana bileşik biçimindedir. İnsanlardaki ana metabolitler N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6- hidrosimemantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA antagonisti aktivitesi yoktur. *In vitro* çalışmalarda sitokrom P450 enzimlerinin katalizlediği metabolizma tespit edilmemiştir.

Oral yoldan alınan ¹⁴C-memantin ile yapılan bir çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere dozun ortalama %84'ü 20 gün içerisinde atılmıştır.

Eliminasyon:

Memantin terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) 60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyona sahip gönüllülerde, total klerens (Cl_{tot}) 170 ml/dakika/1.73 m²'dir ve toplam klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantin klerensi, pH'nın 8 olduğu alkali idrar koşulları altında yaklaşık %80 azalır. Alkali ortam ile birlikte idrar pH'nın değişimi ilacın birikimine ve advers etkilerin olasılığının artmasına neden olabilir. Diyet, ilaçlar (örn. karbonik anhidraz inhibitörleri, sodyum bikarbonat) ve hastanın klinik durumu (örn. böbrek tübüler asidoz veya idrar yolunun ağır enfeksiyonu) idrar pH'sını değiştirir. Bundan dolayı, memantin böyle koşullar altında dikkatli kullanılmalıdır.

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 k_i değerini (k_i = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

İdebenon

Geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmaları, idebenonun insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymadığını göstermiştir.

Memantin HCl

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında, memantin benzeri diğer NMDA-antagonistleri gibi, 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, özgün oftalmoskopik incelemeler, herhangi bir oküler değişikliği ortaya koymamıştır.

Lizozomlarda memantin birikimine bağlı olarak 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

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metilselüloz

Opadry II 85G23634 orange

- Polivinil alkol
- Talk
- Titanyum dioksit (E 171)
- Polietilen glikol
- Lesitin (soya) (E 322)
- Sarı demir oksit (E 172 iii)
- Gün batımı sarısı (E 110)
- Siyah demir oksit (E 172 i)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ve 100 film kaplı tablet PVC / PVDC/Alüminyum folyo ambalaj içinde kullanma talimatı ile beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ