

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BERMAXİN 90/10/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İdebenon	90.00 mg
Donepezil hidroklorür	10.00 mg
Memantin hidroklorür	5.00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	276.00 mg
Kroskarmelloz sodyum	15.00 mg
Lesitin (soya) (E322)	0.35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hafif, orta ve şiddetli evre Alzheimer hastalığı 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 takip edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda yapılmalıdır.

Yetişkinler / Yaşlılar: BERMAXİN'in önerilen günlük dozu, günde bir kez tek bir tablettir.

Donepezilin maksimum günlük dozu 10 mg; memantin maksimum günlük dozu 20 mg ve idebenonun Alzheimer hastalığı için önerilen maksimum günlük dozu ise 360 mg'dır.

Tedaviye ara verilmesi durumunda BERMAXİN'in yararlı etkilerinde tedrici bir azalma görülür.

Uygulama şekli:

Tabletler oral olarak, günde tek doz kullanım için hazırlanmıştır.

BERMAXİN gece yatmadan hemen önce tok karına, yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır. Her gün aynı saatte alınmalıdır. Tabletler kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

İdebenon ile orta-şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, inaktif metabolitlerin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanımına dair veri yoktur.

Donepezil hidroklorürün klerensinin, böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilenmediği görülmüştür.

Memantin, hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozunun ayarlanması gerekmez.

Orta şiddette ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için günlük doz 10 mg olmalıdır.

Bu nedenle; hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, önerilen günlük doz (1 tablet) aşılmamalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda BERMAXİN kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

İdebenon ile hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir.

Hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliğinde donepezile olası maruziyet artışı nedeniyle, bireysel tolerabiliteye göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Stabil alkolik sirozu olan 10 hastanın yer aldığı bir çalışmada donepezilin klerensi, yaş ve cinsiyet yönünden benzer 10 sağlıklı bireyinkine göre %20 azalmıştır.

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin dozunun ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

Bu nedenle; hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda BERMAXİN dikkatli kullanılmalı; orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

BERMAXİN'in çocuklar ve adölesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

İdebenon ile yapılan uzun dönemli çalışmalarda, geriyatrik popülasyonda kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir. Memantin ve donepezil geriyatrik popülasyonda, erişkinlere önerilen dozlarda kullanılır.

Bu nedenle; yaşlı hastalarda BERMAXİN dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

BERMAXİN;

- Donepezil hidroklorür, piperidin türevleri, idebenon, memantin veya bu preparatın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

BERMAXİN soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İdebenon:

BERMAXİN tedavisine başlanmadan önce, tedaviyi başlatacak olan doktor hastanın medikal öyküsü hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Ayrıca doktor hastanın alerji öyküsünün olup olmadığı, yakın zamanda kullanmış veya kullanmakta olduğu ilaçlar (reçetesiz satılan ilaçlar ve rekreasyonel ilaçlar dahil) konusunda da bilgi sahibi olmalıdır.

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

Donepezil HCl:

Tedavi, Alzheimer tipi demans tanısını koymakta ve hastalığı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul edilen yönergelere (örn. DSM IV, ICD 10) göre konulmalıdır. Donepezil tedavisi, sadece hastanın ilaç alımını düzenli kontrol edebilecek sorumlu bir kişi (hasta yakını, bakıcı v.b.) olduğu zaman başlatılmalıdır. Hasta ilaçtan terapötik fayda sağladığı müddetçe, tedavi devam etmelidir. Bu sebeple, donepezilin klinik avantajları belli sürelerle tekrar değerlendirilmelidir. Terapötik etkinin varlığına dair kanıt

kalmadığı zaman, ilacın kesilmesine karar verilmelidir. Unutulmamalıdır ki, hastaların donepezile verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez.

Donepezilin diğer demans tipleri ve diğer hafıza bozuklukları (örn. Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk) olan hastalarda kullanımı araştırma aşamasındadır.

Anestezi: Bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil hidroklorür, anestezi sırasındaki süksinilkolin tipi kas gevşemesini arttırabilir.

Kardiyovasküler Durumlar: Kolinesteraz inhibitörleri farmakolojik etkileri nedeniyle, kalp atışı üzerinde vagotonik etkiler (bradikardi gibi) oluşturabilir. Bu etkinin görülme potansiyeli “hasta sinüs sendromu”, sinoatrial veya atrioventriküler blok gibi diğer supraventriküler kardiyak iletim bozukluğu durumları bulunan hastalar için özellikle önemli olabilir.

Senkop ve konvülsiyonlara ait raporlar mevcuttur. Bu hastalar incelenirken, kalp bloğu veya uzun sinüs duraksaması üzerinde düşünölmelidir.

Gastrointestinal Durumlar: Kolinomimetikler, gastrik asit üretimini yükseltebilir. Ülser hikayesi olan veya eş zamanlı nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alanlar gibi ülser gelişme riski yüksek olan hastalar, ülser belirtileri açısından yakından takip edilmelidir. Bununla birlikte donepezil hidroklorürün plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında herhangi bir artış görülmemiştir.

Genitoüriner Sistem: Donepezil hidroklorürün klinik çalışmalarında gözlenmemekle beraber, kolinomimetikler mesane çıkışında obstrüksiyona yol açabilir.

Santral Sinir Sistemi:

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

Nöroleptik malign sendrom (NMS): NMS, hipertermi, kas sertliği, otonomik instabilite, bilinç değişikliği ve serum kreatin fosfokinaz düzeyleri ile karakterize potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur, özellikle eşzamanlı antipsikotik alan hastalarda, donepezille ilişkili olarak çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Ek belirtiler miyoglobülinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği içerebilir. Hastada NMS göstergesi belirti ya da semptomlar gelişirse veya NMS'ye ait ek klinik belirti olmaksızın açıklanamayan yüksek ateş görülürse tedavi sonlandırılmalıdır.

Pulmoner Sistem: Kolinomimetik etkilerine bağı olarak kolinesteraz inhibitörleri, astım veya obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Donepezil hidroklorürün diğer asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri ile, kolinerjik sistem agonist veya antagonistleri ile eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Vasküler Demans Klinik Araştırmalarında Mortalite: Muhtemel 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 çalışmada ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür ile 2/198 (%1,0), 10 mg donepezil hidroklorür ile 5/206 (%2,4) ve plasebo ile 7/199 (%3,5) olarak bulunmuştur. İkinci çalışmada ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür ile 4/208 (%1,9), 10 mg donepezil hidroklorür ile 3/215 (%1,4) ve plasebo ile 1/193 (%0,5) olarak bulunmuştur. Üçüncü çalışmada ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür ile 11/648 (%1,7) ve plasebo ile 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:

Epilepsi: Geçmişinde konvülsiyon öyküsü veya epilepsiye yatkınlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi N-metil-D-aspartat (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).

İdrar 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.

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.

Laktoz uyarısı<

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

Sodyum uyarısı

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İdebenon:

İdebenonu esas metabolize eden enzim henüz tanımlanmamıştır; fakat eliminasyonu esasen konjugasyon ile olmaktadır. CYP2C19, CYP1A2 ve CYP3A4'ün indükleyicileri ve inhibitörleri, idebenon metabolizmasını etkileyebilir; bu durumun klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

- Yapılan bir klinik çalışmada amitriptilinin idebenonun farmakokinetiğini etkilemediği gözlenmiştir.
- Yapılan bir klinik çalışmada fluvoksaminin idebenonun farmakokinetiğini etkilemediği gözlenmiştir.
- Yapılan bir klinik çalışmada lityumun idebenonun farmakokinetiğini etkilemediği gözlenmiştir.
- Yapılan bir klinik çalışmada donepezilin idebenonun farmakokinetiğini etkilemediği gözlenmiştir.

Donepezil HCl:

Donepezil hidroklorür ile diğer kolinesteraz inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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 herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. *In vitro* çalışmalar donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 ailesinden CYP3A4 ve daha az olarak da CYP2D6'nın rol aldığını göstermiştir. *In vitro* ilaç etkileşim çalışmaları, CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ve CYP2D6 inhibitörü olan kinidin donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini göstermiştir. 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. Bu yükselmeler, ketokonazolün CYP3A4 enzimi ile yıkılan diğer ilaçlarda oluşturduğu ilaç kan düzeyi artışından daha azdır ve klinik olarak önemli bir ilaç etkileşiminin olması muhtemel değildir. Donepezil verilmesinin ketokonazolün farmakokinetiği üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler, donepezilin kan seviyelerini düşürebilir. İnhibe etme veya indükleme etkisinin önemi bilinmediğinden, bu tür ilaç kombinasyonları dikkatle kullanılmalıdır. Donepezil hidroklorür antikolinergik aktiviteye sahip ilaçlarla etkileşme potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda, süksinilkolin, diğer nöromusküler kavşağı bloke edici ajanlar ya da kolinerjik agonistler veya kardiyak iletim üzerine etkileri olan beta-bloker ajanlar gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavilerle sinerjistik aktivite riski de bulunmaktadır.

Özellikle, aşağıdaki türden ilaçlardan herhangi birinin kullanılması halinde doktorun haberdar edilmesi gerekmektedir:

- Diğer Alzheimer hastalığı ilaçları, örneğin galantamin

- Ağrı kesici veya artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar, örneğin aspirin, ibuprofen veya sodyum diklofenak gibi NSAİİ'ler
- Antikolinergikler ilaçlar, örneğin tolterodin
- Antibiyotikler, örneğin eritromisin, rifampisin
- Anti-fungal ilaçlar, örneğin ketokonazol
- Anti-depresanlar, örneğin fluoksetin
- Antikonvülzanlar, örneğin fenitoin, karbamazepin
- Kalp rahatsızlıklarında kullanılan ilaçlar, örneğin kinidin, beta blokörler (propranolol ve atenolol)
- Kas gevşeticiler, örneğin diazepam, süksinilkolin
- Genel anestezi
- Reçetesiz ilaçlar, örneğin bitkisel ilaçlar

Memantin:

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

- Memantin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım, ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir. Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyonik nakil sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiyazid veya hidroklorotiyazidli herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, hidroklorotiyazidin 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 ilacın klerensi düşebilir.
- 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, memantin galantamin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etkisi gözlenmemiştir.
- Memantin; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monooksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonu *in vitro* olarak inhibe etmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

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)

BERMAXİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

Gebelik dönemi

BERMAXİN kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

BERMAXİN'in içeriğindeki idebenonun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemekle birlikte; hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, idebenonun sütle atıldığını göstermektedir. Donepezilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekte olup, emziren kadınlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Memantin insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir.

BERMAXİN, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İdebenon ile yapılan hayvan çalışmaları, insanlardakine göre daha yüksek maruziyet düzeylerinde üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bulunmadığını göstermektedir.

Donepezil hidroklorürün, sıçanlarda fertilite üzerine etkisi olmamıştır.

Memantin ile yapılan hayvan çalışmaları, insanlardakine eşit ya da daha yüksek maruziyet durumlarında rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir.

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 özellikle BERMAXİN tedavisinin başında yorgunluk, sersemlik ve kas krampları görülebilir. Bu nedenle tedaviyi uygulayan hekim, hastaları dikkatli olmaları konusunda uyarmalı; hastaların araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetini düzenli olarak değerlendirmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler, sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sınıflandırılmıştır: 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).

Donepezil ile en sık görülen istenmeyen etkiler diyare, kas krampları, halsizlik, bulantı, kusma ve uykusuzluktur.

Aşağıdaki tabloda donepezil kullanan tüm evrelerdeki Alzheimer hastalarının istenmeyen etkilerle karşılaşma sıklığı belirtilmiştir. Bir kereden fazla bildirilen vakalar aşağıda, görülme sıklığına ve sistem-organ sınıfına göre listelenmiştir.

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.

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		İdebenon	Donepezil HCl	Memantin
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Soğuk algınlığı		Yaygın	
	Mantar enfeksiyonları			Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eritrositopeni	Bilinmiyor		
	Lökositopeni	Bilinmiyor		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor		
	Hipersensitivite			Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Bilinmiyor	Yaygın	
Psikiyatrik hastalıkları	Poriomani	Bilinmiyor		
	Deliryum	Bilinmiyor		Yaygın olmayan
	Ajitasyon	Bilinmiyor	Yaygın**	
	Halüsinasyon	Bilinmiyor	Yaygın**	Yaygın olmayan ¹
	Agresif davranışlar		Yaygın**	
	Anormal rüyalar		Yaygın	
	Uyuklama hali			Yaygın
	Psikotik reaksiyonlar			Bilinmiyor ²
	Konfüzyon			Yaygın olmayan

Sinir sistemi hastalıkları	Tremor	Bilinmiyor		
	Konvülsiyonlar	Bilinmiyor		
	Nöbet		Yaygın olmayan*	Çok seyrek
	Hiperkinezi, yerinde duramama	Bilinmiyor		
	Baş ağrısı	Bilinmiyor		
	Baş dönmesi	Bilinmiyor		
	İnsomnia	Bilinmiyor	Yaygın	
	Sersemlik	Bilinmiyor	Yaygın	Yaygın
	Yürüyüş anormalliği			Yaygın olmayan
	Senkop		Yaygın*	
	Ekstrapiramidal semptomlar		Seyrek	Seyrek
	Nöroleptik malign sendrom		Çok seyrek	
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi		Yaygın olmayan	
	Sinoatrial blok, atrioventriküler blok		Seyrek	
	Kalp yetmezliği			Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon			Yaygın
	Venöz tromboz/tromboembolizm			Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne			Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı	Bilinmiyor	Çok yaygın	
	Epigastralji	Bilinmiyor		
	Abdominal rahatsızlık		Yaygın	
	Diyare	Bilinmiyor	Çok yaygın	
	Kusma		Yaygın	Yaygın olmayan
	Gastrointestinal kanama		Yaygın olmayan	
	Gastrik ve duodenal ülser		Yaygın olmayan	
	Kabızlık			Yaygın
	Pankreatit			Bilinmiyor ²

Hepato-bilier hastalıklar	AST, ALT, GGT, serum albümin ve LDH seviyelerinde yükselme	Bilinmiyor		
	Hepatiti de içeren karaciğer disfonksiyonu		Seyrek***	
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Döküntü		Yaygın	
	Kaşıntı		Yaygın	
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas krampları		Yaygın	
Böbrek ve idrar hastalıkları	Böbrek yetmezliği	Bilinmiyor		
	Üriner inkontinans		Yaygın	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Huzursuzluk	Bilinmiyor		
	Kolesterol ve trigliserit seviyelerinde yükselme	Bilinmiyor		
	Baş ağrısı		Çok yaygın	Yaygın
	Ağrı		Yaygın	
	Bitkinlik, yorgunluk		Yaygın	Yaygın olmayan
Araştırmalar	Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyonlarında hafif yükselmeler		Yaygın olmayan	
Yaralanma ve zehirlenme	Kaza		Yaygın	

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

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

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

¹ Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

² Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

Alzheimer hastalığı depresyon, intihar düşüncesi ve intihar ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde BERMAXİN'in içeriğindeki 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.

Donepezil HCl:

Hayvan çalışması verileri: Fare, sıçan ve köpeklerde tek bir oral doz olarak alınan donepezil hidroklorürün tahmin edilen ortalama öldürücü dozu sırasıyla 45, 32 ve 15 mg/kg olup, bunlar insan için önerilen azami doz olan günde 10 mg'lık değerin sırasıyla yaklaşık 225, 160 ve 75 katıdır. Kolinergik stimülasyonun dozla ilgili belirtileri hayvanlarda gözlemlenmiş olup, bunlara ani harekette azalma, yüzü koyun yatma pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılama, klonik konvülsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılama, miyozis, fasikülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme dahildir.

Doz aşımının semptomları/Kolinergik kriz: Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla karakterize kolinergik krizle sonuçlanabilir. Kas zayıflamasının artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının dahil olması halinde ölümlerle sonuçlanabilir.

Tedavi: Her doz aşımı vakasında olduğu gibi, genel destek tedbirlerinden yararlanılmalıdır. Donepezil hidroklorürün doz aşımında antidot olarak atropin (1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir) gibi tersiyer (üçüncül) yapıdaki antikolinergikler kullanılabilir. Glikopirolat gibi kuaterner (dördüncül) yapıdaki antikolinergiklerle 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:

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, prokonvülsiflik, uyuklama hali, stupor ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Zehirlenme veya doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. İlaç maddesini uzaklaştırmak için standart klinik prosedürler, örn. gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geri dönüşün durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygun olan şekilde kullanılmalıdır.

Genel santral sinir sistemi aşırı uyarılmasına dair belirtiler veya semptomlar varsa, dikkatli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Demans İlaçları

ATC kodu: N06D

İdebenon:

Farklı bir etki mekanizmasına sahip olan idebenon, Alzheimer tedavisinde kullanılan potansiyel sitoprotektif bir ilaçtır. İdebenon gibi antioksidan ve serbest radikal etkili bileşikler, -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 iskemi ve sinir hasarına karşı korur. İdebenon aynı zamanda iskemi durumunda 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 iskemi nedeniyle oluşan sinir hücre hasarını azalttığını, nörotransmitter bozuklukları ve/veya serebral metabolizmayı düzelttiğini ve öğrenmeyi

kolaylaştırdığını göstermektedir. Bunlara ek olarak, dikkat toplanması ile oryantasyon üzerine etkili olduğu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

İdebenonun etkinliği ve güvenilirliği, hafif ve orta dereceli Alzheimer tipi demansı olan hastalar ile yapılan prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 3 paralel gruplu çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Tanı, DSM-III-R (birincil dejeneratif bunama) ve NINCDS-ADDA (olası Alzheimer hastalığı) kriterlerine dayanarak konulmuştur. Toplam 450 hasta 12 aya kadar ya plasebo (n=153), ya günde 3 kez 90 mg idebenon (n=148) ya da günde 3 kez 120 mg idebenon (n=149) alacak şekilde randomize edilmiştir. Etkinliğin değerlendirilmesi için belirlenen primer sonlanım noktası 6. aydır. 12 aylık değerlendirme verisi ise uzun dönem tedavinin etkilerinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Klinik ve psikometrik değerlendirmeler tedavinin başlangıcında ve tedavinin 1., 3., 6., 9. ve 12. haftasından sonra yapılmıştır. 6. ve 12. haftanın ardından idebenon, primer etki değişkeninde (ADAS-total) ve tüm ikincil etkinlik değişkenlerinde doza bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. Çalışmanın sonunda, uzun dönem Alzheimer tipi demans tedavisinde idebenonun etkin olduğu ve klinik kullanıma uygun olduğu gösterilmiştir.

Hafif ila orta şiddetli vasküler kökenli mental bozukluğu olan 108 yaşlı hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar 120 gün boyunca, günde 2 kez 45 mg oral idebenon tedavisi almışlardır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, idebenonun multipl enfarktlı demans tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Hafıza, dikkat ve bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmeleri gösteren testlerde, plaseboya göre idebenon tedavisiyle, anlamlı oranda düzelmiş skorlar elde edilmiştir. İlacın iyi tolere edildiği ve multipl enfarktlı demansı olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviden önce veya sonra, hastaların laboratuvar değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Donepezil HCl:

Donepezil hidroklorür, beyinde predominant kolinesteraz olan asetilkolinesterazın selektif ve geri dönüşlü (tersinir) bir inhibitörüdür. Donepezil hidroklorür, esas olarak merkezi sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirilkolinesteraza 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 5 mg veya 10 mg'lık donepezil hidroklorürün günde tek doz olarak alınması, dozu takiben yapılan ölçümlerde sırasıyla %63,6 ve %77,3'lük AChE aktivitesinin (eritrosit membranlarında ölçülen) kararlı durum inhibisyonunu ortaya çıkarmıştır. Alyuvarlardaki AChE'nin donepezil hidroklorür tarafından inhibisyonu ile kognitif fonksiyonun seçilmiş özelliklerini inceleyen hassas bir ölçek olan ADAS-cog'daki değişmelerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Donepezil hidroklorürün altta yatan nöropatolojinin seyrinde değişiklik yapma potansiyeli incelenmemiştir. Bu sebeple, donepezil hidroklorürün hastalığın ilerleyişine bir etkisi olduğu düşünülemez.

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

Klinik çalışmalarda, 6 aylık donepezil tedavisinin sonucunda bir analiz yapılmıştır. Bu analizde 3 etkililik kriteri birlikte kullanılmıştır. ADAS-cog, hasta yakınından gelen bilgiler dahilinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişiklik izlenimi (CIBIC+ - global fonksiyonları ölçer), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası (CDR - sosyal ortamlardaki, evdeki, hobilerindeki ve kişisel bakımdaki becerileri ölçer).

Aşağıda listelenen özelliklere uyan hastalar, tedaviye cevap vermiş kabul edilmişlerdir.

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

CIBIC+'da kötüleşme olmaması

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

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

* p<0.05 , ** p<0.01

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

Memantin:

Özellikle 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 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. Sağlıklı gönüllülere 30-180 mg tek doz uygulanmasının ardından, 0.9-2.1 saat içerisinde 327-1957 μL maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) ulaşır. İdebenon dozu 30 ile 180 mg aralığında arttırıldığında, 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 $\mu\text{g/L}$ 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 tokluk durumundaki absorpsiyonu, açlık durumundan daha yüksektir. Kahvaltudan önce ya da sonra tek doz 100 mg idebenon alan 3 sağlıklı gönüllüde C_{maks} değerleri tokluk durumunda 439 $\mu\text{g/L}$ ve açlık durumunda 787 $\mu\text{g/L}$; eğri altındaki alan (EAA) değerleri tokluk durumunda 2795 $\mu\text{g/L.s}$ ve açlık durumunda 4158 $\mu\text{g/L.s}$ 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 girmektedir.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon, yan zincirin oksidatif kısılmasıyla ve kinon halkasının redüksiyonunun ardından sülfatlara ve glukuronidlere konjugasyonu 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.

In vitro etkileşim çalışmalarında idebenonun 2,4 µM'lık IC₅₀ konsantrasyonu ile, CYP2C19'u yarışmalı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte bir klinik etkileşim çalışmasında, CYP2C19'un bir substratı olan amitriptilinin düzeylerinde klinik ile ilgili etkiler gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

İdebenonun renal klerensi güçlüdür. Sağlıklı gönüllülere radyoaktif işaretlenmiş tek doz 90 mg idebenon uygulanmasından 7 gün sonra, idebenonun %79,8'i (ilk 8 saatte %60,2'si) idrarla; %7,1'i dışkı ile atılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde tek doz idebenonun terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü (t_{1/2β}), 2,6 ila 21,7 saat arasında değişmiştir. Bu çeşitliliğin, çalışmalar arasındaki metodoloji farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmüştür. 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.

Donepezil HCl

Emilim:

Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve EAA, dozla orantılı olarak artmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 saat olduğundan, düzenli olarak günde tek doz alınması kararlı duruma aşamalı olarak yaklaşılmasıyla sonuçlanır. Tedaviye başlandıktan sonra 2 - 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 hidroklorürün emilimi 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 dokularına dağılımı kesin şekilde incelenmemiştir. Bununla birlikte, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan bir kütle dengesi incelemesinde, C¹⁴-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 tanımlanmamış olan çok sayıda metabolite çevrilir. ¹⁴C-işaretili 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 glukuronid konjugatı (%3) belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 70 saattir. Alınan donepezil hidroklorür dozunun yaklaşık %57'si idrardan atılırken (%17'si değişmemiş donepezildir), %14,5'i dışkı ile atılmış olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahın esas atılım yolları olduğunu göstermektedir. Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dolaşıma girdiğini gösterecek bir kanıt bulunmamaktadır.

Memantin

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-hidroksi-memantin 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 fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens (Cl_{tot}) 170 ml/dak/1.73 m²'dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyonik nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir. İdrarın alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye 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, BOS seviyeleri memantin frontal kortekste 0.5µmol olan k_i 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, Cmaks ortalamasında %39 (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İdebenon:

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

Donepezil HCl:

Deney hayvanları üzerinde yapılan kapsamlı deneyler bu bileşiğin, amaçlanan kolinerjik stimülatör etkisi haricinde çok az etki yaptığını göstermiştir.

Mutajenite: Donepezil, bakteri ve memeli hücresi mutasyon analizlerinde herhangi bir mutajenik etkiye rastlanmamıştır. Donepezil hidroklorür ters bakteri mutasyonunda ve fare lenfoma testlerinde genotoksik değildir. Kromozomal değişim testlerinde, *in vitro* ortamda, hücreler için aşırı toksik değerlerdeki ve kararlı durum plazma konsantrasyonlarından 3000 kat fazla konsantrasyonlarda bazı klastojenik etkiler gözlemlenmiştir; ancak *in vivo* fare mikronükleus modelinde hiçbir klastojenik veya diğer genotoksik etkiler gözlemlenmemiştir ve *in vivo/in vitro* UDS testlerinde hiçbir DNA hasarı gözlemlenmemiştir.

Karsinojenite: Donepezil hidroklorür için CD-1 farelerinde yapılan ve 180 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 1100 katı veya mg/m² cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 90 katı) dozuna kadar ilaç verilen 88 haftalık bir karsinojenite çalışmasında, veya Sprague-Dawley sıçanlarına 30 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 180 katı veya mg/m² cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 30 katı) dozuna kadar ilaç verilen 104 haftalık bir karsinojenite çalışmasında, karsinojenik potansiyeli olabileceğine dair bir kanıt elde edilmemiştir.

Doğurganlık: Donepezil hidroklorür 10 mg/kg/gün (mg/m² cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 8 katı) dozuna kadar olan dozlarda sıçanlardaki doğurganlık üzerinde, çiftleşme dönemi siklusunun hafifçe uzaması dışında hiçbir etki göstermemiştir. Donepezil hidroklorür sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik etkili bulunmamıştır. Hamile sıçanlara 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, ölü doğumlar ve yeni doğanın hayatta kalması üzerine hafif etkileri olmuştur (bkz. bölüm 4.6).

Memantin:

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

Hidroksipropil metilselüloz

Magnezyum stearat

Opadry II 85G34784 Pink içeriği;

- Polivinil alkol
- Talk
- Titanyum dioksit (E 171)
- Makrogol/Polietilen glikol
- Lesitin (soya) (E 322)
- Kırmızı demir oksit (E 172ii)
- FD&C blue # 2 / Indigo Carmine Alüminyum Lake (E 132)

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

28 ve 84 film kaplı tablet, PVC/PVDC/Alüminyum Folyo içinde ve 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

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

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@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/261

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ