

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOMİNGO 5/20/80 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Donepezil hidroklorür	5 mg
Memantin hidroklorür	20 mg
Ginkgo biloba kuru ekstresi	80 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420)	30 mg
Sodyum bikarbonat	445 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Kahverengimsi, yuvarlak, kenarları bikovenks, ortası hafif bikonkav efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli Alzheimer tipi demans sendromlarının 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.

Yetişkinler/Yaşlılar: Tedaviye 5/5/80 mg/gün (günde tek doz) ile başlanır. DOMİNGO akşamları yatmadan hemen önce oral olarak alınmalıdır. Tedaviye verilecek en erken klinik yanıtın alınması ve DOMİNGO'nun kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için 5/5/80 mg/gün'lük doza en az 4–6 hafta süreyle devam edilmelidir. 5/5/80 mg/gün dozu ile 4–6 hafta devam ettirilen

tedavinin ardından hastanın donepezil hidroklorür ve memantin hidroklorür ihtiyacına göre DOMİNGO dozu 5/10/80 mg/gün veya 5/20/80 mg/gün veya 10/10/80 mg/gün veya 10/20/80 mg/gün'e (günde tek doz) çıkarılabilir. Donepezil hidroklorür için önerilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır. Memantin hidroklorür için önerilen en yüksek günlük doz 20 mg'dır. DOMİNGO içeriğindeki ginkgo bilobanın serebral fonksiyon bozuklukların (demans) tedavisinde önerilen günlük dozu 80 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

DOMİNGO, her gece yatmadan hemen önce bir bardak suda eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda donepezil hidroklorürün dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Memantin 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. 7 günlük tedavi sonrasında iyi tolere edilirse, standart titrasyon şeması uygulanmak koşuluyla, günlük dozu, 20 mg düzeyine arttırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için memantin günlük dozu 10 mg olmalıdır.

DOMİNGO içeriğindeki ginkgo biloba ile ilgili veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliğinde donepezil hidroklorüre olası maruziyet artışı nedeniyle, bireysel tolerabiliteye göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Stabil alkolik sirozu olan 10 hastanın yer aldığı bir çalışmada DOMİNGO içeriğindeki donepezilin klerensi, yaş ve cinsiyet yönünden eşlenmiş 10 sağlıklı bireyinkine göre %20 azalmıştır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda donepezil hidroklorür kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) memantin dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda

memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. DOMİNGO içeriğindeki ginkgo biloba ile ilgili veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

DOMİNGO'nun çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

DOMİNGO geriatrik popülasyonda yukarıda belirtilen dozlarda kullanılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Donepezil hidroklorür, memantin hidroklorür, ginkgo biloba ya da DOMİNGO içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Donepezil HCl

Tedavi, Alzheimer tipi demans tanısı koymakta ve hastalığı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul edilen yönergelere (örnek, 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. Kişilerin donepezile verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez.

Donepezil hidroklorürün 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 artırabilir.

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 antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) alanlar gibi ülser gelişme riski yüksek olan hastalar belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir. Bununla birlikte donepezil hidroklorürün plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artış gösterilmemiştir.

Genitoüriner Sistem: Donepezil klinik çalışmalarında gözlemlenmemekle beraber, kolinomimetikler mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.

Santral Sinir Sistemi: Konvülsiyonlar: Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli taşıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, konvülsiyon Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir. Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileri indükleme veya artırma potansiyeli vardır.

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

Donepezil hidroklorürün, diğör asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri ile, kolinerjik agonist veya antagonistleri ile beraber kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Vasköler demans klinik araştırmalarında mortalite: Yüksek ihtimalli veya olası vasköler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağılayan bireylerin incelendiğı 6 ay süreli 3 klinik çalışma yürütölmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasköler sebeplerden kaynaklanan hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalığı olan hastaları çalışmanın dışında bırakmak üzere tasarlanmıştır.

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 vasköler kaynaklı sebepleri olduğı belirlenmiştir ki, bu alтта yatan vasköler hastalıkları olan yaşıly popölasyon 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 HCl

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

Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 9 ml/dak/1.73 m²) kullanımı hakkında yeterli bilgi olmadığından kullanılması önerilmemektedir.

Amantadin, dekstrometorfan ve ketamin 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 neden olabilir (*bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise (*bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler*) 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 durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

Ginkgo biloba

Serebral endikasyonlarda ginkgo biloba kuru ekstresi ile tedaviye başlanmadan önce, patolojik semptomların spesifik bir tedavi gerektiren herhangi bir nedene bağlı olup olmadığı belirlenmelidir.

Postoperatif kanama riskini arttırabileceğinden dolayı, herhangi bir cerrahi girişim öncesinde DOMİNGO kullanımına ara verilmelidir.

Antikoagülanlar ile birlikte ginkgo biloba kullanılması, kanama komplikasyonları riskinde artışa yol açabileceğinden, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Ginkgonun pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda kanama riskini arttırdığını gösteren veriler mevcuttur. Kanamaya yatkınlığı olan hastalarda ginkgo biloba dikkatli kullanılmalıdır.

Herhangi bir konvulsif nöbet öyküsü olanlarda veya söz konusu nöbetlerin eşiğini düşürmek için ilaç alanlarda DOMİNGO kullanılmamalıdır.

Beyin fonksiyonlarının tedavisi için kullanıma başlandıktan 3 ay sonra hastanın durumu tekrar değerlendirilmelidir.

Sodyum için uyarı

Bu tıbbi ürün her dozunda 5.3 mmol (121,8 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol için uyarı

Her bir DOMİNGO 5/20/80 mg efervesan tablet sorbitol (E 420) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Donepezil HCl

Donepezil hidroklorür ile diğer kolinesteraz inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanlarda teofilin, varfarin, simetidin, digoksin, tiyوريدazin, risperidon ve sertralinin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorürün metabolizması, digoksin, simetidin, tiyوريدazin, risperidon ve sertralinle eşzamanlı 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* çalışmalar donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 izoenzim CYP3A4 ve daha az olarak da izoenzim CYP2D6'nın rol aldığını göstermiştir. *In vitro* ilaç etkileşim çalışmaları, CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ve CYP2D6 inhibitörü olan kinidinin, donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini gösterir. Bu sebeple, bu ve diğer CYP3A4 inhibitörleri (itakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ketokonazol ortalama donepezil konsantrasyonlarını % 30 oranında artırmıştır. Bu yükselmeler, ketokonazolün CYP3A4 sistemini paylaşan diğer ajanlar üzerinde oluşturduğu artıştan daha azdır ve klinik olarak bir ilgi olması muhtemel değildir. Donepezil verilmesi ketokonazolün farmakokinetiği üzerine bir etki yapmamıştır.

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 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-blokör ajanlar gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavilerle sinerjistik aktivite potansiyeli de bulunmaktadır.

Memantin HCl

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

- Memantinin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminergik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantinin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantinin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve 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, hidroklorotiyazit veya hidroklorotiyazitli herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, hidroklorotiyazit 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 donezepil 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 monoksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonu in vitro olarak inhibe etmemiştir.

Ginkgo biloba

- Antikoagülanlar (örn, varfarin), antitrombosit (örn, aspirin) ilaçlar, düşük molekül ağırlıklı heparinler ve trombolitik ilaçlar ile birlikte ginkgo biloba kullanılması, kanama komplikasyonları riskinde artışa yol açabileceğinden, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- Antikonvülsanlar: Ginkgo biloba, epilepsili hastalarda atak gelişimini hızlandırabilir. Bu nedenle söz konusu hastalarda ginkgo biloba ile birlikte antikonvülsanların kullanımından kaçınılmalıdır.
- İnsülin: Ginkgo biloba sağlıklı kişilerde insülin düzeylerini artırabilmektedir. Ginkgo biloba insülin ile birlikte kullanılacaksa dikkatli olunmalı ve hastalarda kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir.

- MAO inhibitörleri: Ginkgo biloba, monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe edip, MAO inhibitörlerinin etkilerini güçlendirebileceğinden dolayı birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır.
- Nifedipin: Ginkgo biloba nifedipinin kan konsantrasyonunu artırdığından dolayı, iki ilacın birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler): Ginkgo biloba ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların birlikte kullanımı hastalardaki kanama riskini artırdığından, bu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler): Ginkgo biloba ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler) birlikte kullanıldığında, hipomanik nöbet gelişebileceğinden, iki ilacın kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Tiyazid diüretikler: Ginkgo'nun tiyazid grubu bir diüretik ile birlikte verilmesinde hastalarda kan basıncında artış gelişebilme riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

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

DOMİNGO'nun 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 bir öneri bulunmamaktadır.

Hamile kadınlarda donepezil hidroklorür ile yapılmış yeterli ve tam kontrollü çalışma mevcut değildir. DOMİNGO kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İnsanlara verilen donepezil hidroklorür dozunun yaklaşık 80 katını bulan dozlarla hamile sıçanlar ve yine insan dozunun yaklaşık 50 katını bulan dozlarla hamile tavşanlar üzerinde yapılan teratojenite çalışmalarında herhangi bir teratojenik potansiyele dair hiçbir kanıt ortaya çıkmamıştır. Ancak, bir çalışmada gebeliğin 17. gününden doğumdan sonraki 20. güne kadar geçen sürede, insan dozunun yaklaşık 50 katı donepezil hidroklorür uygulanan hamile sıçanlarda, ölü doğumlarda bir artış ve doğumdan sonraki 4 gün içerisinde yaşayan yavruların sayısında bir azalma olmuştur. Bir sonraki testte daha düşük doz kullanılmış (insan dozunun yaklaşık 15 katı) ve hiçbir etki gözlenmemiştir.

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda DOMİNGO kullanılmamalıdır.

Memantin hidroklorürün insanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir.

Ginkgo bilobanın gebe kadınlarda kullanımı önerilmez.

DOMİNGO gebelik döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

DOMİNGO'nun içeriğindeki donepezil, memantin ve ginkgo biloba'nın anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Memantinın insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. DOMİNGO, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Donepezil hidroklorürün sıçanlarda fertilité üzerine etkisi olmamıştır.

Hayvan çalışmaları memantin hidroklorürün insanlardakine eşit veya daha az yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (*bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik*).

Ginkgo bilobanın üreme toksisite üzerine etkisine dair mevcut bilgi bulunmamaktadır.

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 DOMİNGO özellikle başlangıçta veya doz artırımını esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. Ginkgo biloba baş dönmesine neden olabilir ve araba sürme yeteneğini azaltabilir. DOMİNGO, hafif ve orta

düzyeyde araç ve makine kullanma kabiliyetini azaltabilir. DOMİNGO tedavisi uygulanan ve araç ve makine kullanmaya devam eden Alzheimer hastalarının, araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından düzenli olarak değerdendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalıřmalardan elde edilen deneyimler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

Donepezil HCl

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Sođuk algınlığı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Halüsinasyon**, ajitasyon**, agresif davranışlar**, anormal rüyalar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Senkop*, sersemlik hali, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Nöbet*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atrioventriküler blok

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlık

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik ve duodenal ülserler

Hepato-bilier bozuklukları

Seyrek: Hepatiti de içeren karaciğer disfonksiyonu***

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın: Üriner inkontinans

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Ağrı, bitkinlik

Laboratuvar bulguları

Yaygın olmayan: Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyonlarında hafif yükselmeler

Yaralanma ve zehirlenme:

Yaygın: Kaza

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

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

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

Memantin HCl

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Somnolans

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar¹

Bilinmiyor: Psikiyatrik reaksiyonlar²

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliliği

Çok seyrek: Nöbetler

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Konstipasyon

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit²

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

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 memantin ile tedavi edilen hastalarda bu olaylar bildirilmiştir.

Ginkgo biloba

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Seyrek: Baş ağrısı

Sinir sistemi bozuklukları

Seyrek: Baş dönmesi, baş ağrısı

Çok seyrek: Beyin kanaması

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Kalp çarpıntısı

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Alerjik deri reaksiyonları (kızarıklık, döküntü), Stevens Johnson sendromu

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek: Gastrointestinal kanama

Seyrek: Gastrointestinal rahatsızlık

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Kan basıncı değişiklikleri

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Serebral hemoraji, postoperatif kanama

Göz bozuklukları:

Seyrek: Görme problemleri

Çok seyrek: Gözde kanama

Hipersensitivite reaksiyonu veya kanama olması durumunda DOMİNGO kullanımı kesilmelidir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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. Kolinerjik stimülasyonun dozla ilgili belirtileri hayvanlarda gözlemlenmiş olup, bunlara ani harekette azalma, yüzükoyun yatma pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılama, klonik konvülsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılama, miyozis, fasikülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme dahildir.

Doz aşımının semptomları / Kolinerjik kriz

Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla karakterize kolinerjik 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 antikolinerjikler kullanılabilir. Glikopirolat gibi kuaterner (dördüncül) yapıdaki antikolinerjiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atışında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil hidroklorürün ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılamayacağı bilinmemektedir.

Memantin HCl

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 belirti görülmemiştir. İlacı 140 mg'ın altında veya bilinmeyen dozda alan hastalar, santral sinir sistemi (konfüzyon, uyuklama, uyku basması, vertigo, ajitasyon, saldırganlık, halüsinasyon ve yürüyüş bozuklukları) ve/veya gastrointestinal (kusma ve diyare) kaynaklı semptomlar göstermiştir.

En uç doz aşımı vakasında, hasta oral yolla toplam 2000 mg memantin alımından sonra santral sinir sistemi üzerine etkiler ile (10 gün koma ve ardından diplopi ve ajitasyon) hayatta kalmıştır. Hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez almıştır. Hasta daimi sekel kalmadan iyileşmiştir.

Başka bir büyük doz aşımı vakasında da hasta yaşamış ve iyileşmiştir. Hasta oral yolla 400 mg memantin almıştır. Hasta, huzursuzluk, psikoz, görsel halüsinasyonlar, prokonvulsiflik, uyuklama hali, stupor ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Zehirlenme veya doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. İlaç maddesini uzaklaştırmak için standart klinik prosedürler,

örn. gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geri dönüşün durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygun olan şekilde kullanılmalıdır.

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

Ginkgo biloba

Bu güne kadar ginkgo biloba yaprakları kuru ekstresi (EGb 761) ile bildirilmiş herhangi bir doz aşımı vakası bulunmamasına rağmen, ginkgo bilobanın güçlü bir PAF antagonisti olarak etki edip, yüksek dozlarda uzun süre kullanımının, kanama zamanında ve spontan hemoraji gelişme riskinde artışa yol açabileceği unutulmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Demens Kombinasyon İlaçları

ATC kodu: N06D

Donepezil HCl

Donepezil hidroklorür beyinde predominant kolinesteraz olan asetilkolinesterazın spesifik ve reversibl inhibitörüdür. Donepezil hidroklorür, esas olarak merkezi sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirilkolinesteraza 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 veya 10 mg'lık donepezil hidroklorürün günde tek doz olarak alınması, dozu takiben yapılan ölçümlerde sırasıyla %63,6 ve %77,3'lük asetilkolinesteraz 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 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 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 hidroklorür 5 mg kullanılan grup	%18 *	%18 *
Donepezil hidroklorür 10 mg kullanılan 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 HCl

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

Memantin; voltaja 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.

Demanslı hastaların beyinde uzun süreli artmış olan glutamat seviyeleri; Mg^{+2} iyonlarının voltaja bağımlı NMDA reseptörlerini bloke etmesini önleyerek, Ca^{+2} iyonlarının hücre içine sürekli akışına sebep olur ve böylece nöronal dejenerasyona yol açar. Yapılan çalışmalar; memantin hidroklorürün NMDA reseptörlerine Mg^{+2} iyonlarına göre daha etkin bağlandığını ve böylece, Ca^{+2} iyonlarının NMDA kanalında akışını etkin olarak bloke ederken sinaptik salınan glutamatın yüksek konsantrasyonlarıyla kanalların geçici fizyolojik aktivasyonunu koruduğunu göstermektedir.

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, $p<0.0001$).

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba ekstresi (EGb 761), içerdiği ginkgolid ve özellikle ginkgolid B'nin vasküler etkileri sayesinde trombosit aktive edici faktörleri (PAF)'in yol açtığı trombosit agregasyonunu antagonize ederek hem vasküler trombozu hem de dokusal iskemiye azaltır. Ginkgo biloba eritrosit hiperagregasyonu ve deformitesi üzerindeki etkileri sayesinde kan viskozitesini anlamlı ölçüde azaltır. İskemik bölgelerde dokusal perfüzyonu artırıp hipoksiyi azaltır. Bu etki fosfodiesterazlar ve $Na^+/K^+/ATPaz$ 'larla etkileşim sonucu oluşan stabilizatör etkiye bağlanmaktadır.

Ginkgo biloba serbest radikalleri nötralize edip nöron membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyarak antioksidan etki gösterir. İçerdiği ginkgolid A, B ve bilobalid sayesinde nöroproteksiyon sağlayıcı ve sinaptik yoğunluğu koruyucu etkisiyle, özellikle hipokampusta kolin alımında düzelmeye birlikte muskarinik kolinerjik reseptörleri ve alfa 2-adrenoreseptörlerin yaşa bağlı azalmasını inhibe eder. Bu inhibisyonun kognitif fonksiyonların özelliklerini değerlendiren hassas bir ölçek olan ADAS-cog'daki kriterlere uyum sağladığı görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Donepezil HCl

Emilim:

Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan (EAA), dozla orantılı olarak artmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 saat olduğundan, düzenli olarak günde tek doz alınması kararlı duruma aşamalı olarak yaklaşımla 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 dağılması 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- işaretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasının ardından, alınan dozun yüzde oranıyla ifade edilen plazma radyoaktivitesine göre temel olarak, bozulmamış donepezil hidroklorür (%30), 6-O-desmetil donepezil (%11 – donepezil hidroklorür aktivitesine benzer aktivite gösteren tek metaboliti), donepezil-cis-N-oksit (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 5-O-desmetil donepezil glukuronit 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 itrahin esas atılım yolları olduğunu göstermektedir. Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dolaşıma girdiğini gösterecek bir kanıt bulunmamaktadır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan Durum:

Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan dozla orantılı olarak artar. Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda karalı hal konsantrasyonları yükselmiştir, ortalama EAA değerinde %48 ve ortalama C_{maks} değerinde %39 artış olur.

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

Biyotransformasyon:

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin % 80'i ana bileşik biçimindedir. İnsanlardaki ana metabolitleri 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. Oral yoldan alınan 14 C-memantin ile yapılan bir çalışmada, dozun ortalama %84'ü 20 gün içinde geri kazanılmakla birlikte, %99'dan fazlası renal yoldan 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/dakika/1.73 m² dir ve toplam klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorbsiyonuda içerir. Memantin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir (*bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). İdrarın alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryan diyete geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'lık dozlarda lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:

Günde 20 mg memantin dozunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri memantin frontal kortekste 0.5 μ mol olan k_i değerini (k_i = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

Ginkgo biloba

Emilim:

Oral alımı takiben gastrointestinal sistemden hızla emilir. Ginkgolid A, ginkgolid B ve bilobalid komponentlerinin biyoyararlılığı oldukça iyidir. Ginkgolid A için %100, ginkgolid B için %93, bilobalid için %72. Maksimum plazma konsantrasyonu ginkgolid A için 15 ng/ml, ginkgolid B için 4 ng/mL, bilobalid için ise 12 ng/mL'dir.

Dağılım:

Plazma protein bağlanma kapasitesi ginkgolid A için %43, ginkgolid B için %47 ve bilobalid için %67'dir.

Biyotransformasyon:

Her maddenin önemli kısmı değişmeden elimine olmakta, sadece küçük bir kısım glukuronidleşmektedir.

Eliminasyon:

Ginkgolid A, B ve bilobalidin eliminasyonu ile farmakokinetik veri, birincil eliminasyon yolunun açıkça renal atılımla olduğunu göstermektedir. Bilobalid geri alımı, hidrolitik koşullarda bozulan kararsız yapısı nedeniyle ihmal edilebilir seviyelerdedir. Yarılanma ömrü ise 3.2-7 saat arasında değişmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Ginkgo biloba'nın doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Donepezil HCl

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

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

Memantin HCl

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda memantin farmakokinetiğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde normal kişilere göre anlamlı olarak maruziyet olasılığı daha yüksektir.

Karaciğer yetmezliği:

Memantin kısmi olarak karaciğer metabolizmasına uğrarken dozun büyük çoğunluğu (%57-82) değişmeden idrarla atılır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin farmakokinetiği araştırılmamasına rağmen, orta derecede etkilemesi beklenmektedir.

Yaşlılar:

Memantin farmakokinetiği yaşlı ve gençlerde benzerdir.

Cinsiyet:

Günde iki kez 20 mg memantin çoklu dozlarının uygulanmasını takiben erkeklere kıyasla kadınlarda maruziyet %45 daha büyüktür. Vücut ağırlığı dikkate alındığında maruziyette farklılık yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Donepezil HCl

Genel

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 mutajenik bulunmamıştır. 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 sıçanlarda doğurganlık üzerinde çiftleşme dönemi siklusunun hafifçe uzaması dışında hiçbir etki yapmamıştır. 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 – Gebelik ve laktasyon*).

Memantin HCl

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

Kemirgenlerin lizozomlarında memantin birikmesinden dolayı pulmoner makrofajlarda fosfolipidozis gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikme ile ve akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında olası bir ilişki

olması olasıdır. Etki, kemirgenlerde yüksek dozlarda görülmektedir. Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart çalışmalarda genotoksisite gözlenmemiştir. Fare ve sıçanlarda yapılan uzun süreli çalışmalarda karsinojeniteyi gösteren bir kanıt yoktur. Memantin, sıçanlarda ve tavşanlarda maternal toksik dozlarda bile teratojenik değildir ve fertilité üzerinde memantin advers etkileri gözükmemiştir.

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

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba ile yapılan hayvan çalışmalarında, ginkgonun mutajenik veya teratojenik etkisinin olmadığı bulunmuştur. Sıçanlarda oral uygulanan ginkgonun 1,600 mg/kg/gün doza kadar artırılmasıyla teratojenik etki oluşturmadığı gözlenmiştir. Lethal dozlarda fare, sıçan, guinea pigleri, tavşanlar ve köpeklerde gerçekleştirilen toksisite verileri mevcuttur. Ginkgolik asitler ve alkilfenoller gibi potansiyel sitotoksik ve mutajenik bileşikler içermesine rağmen ginkgo ekstraktları terapötik dozun 4 katı dozda sıçanlara verildiğinde embriyotoksik kanıta rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum Bikarbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Sukraloz (E955)

Polietilen glikol (PEG 6000)

Limon Aroması

Beta Karoten %1 CWS

Aerosil 200

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerlerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İntegri İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Tozkoparan Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/6

Güngören / İstanbul

Tel: 0 212 481 40 26

Fax: 0 212 481 40 26

e-mail: info@integriilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

241/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ