

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEZİRA COMBİ 10 mg/14 mg UZATILMIŞ SALIMLI SERT KAPSÜL

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 9,12 mg donepezil eşdeğer 10 mg donepezil hidroklorür ve 11,63 mg memantine eşdeğer 14 mg memantin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)60 mg

Sukroz.....55 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salımlı memantin hidroklorür kaplı pelletleri ve donepezil hidroklorür içeren hızlı salımlı karışımı içeren kapsül.

Açık yeşil renkli opak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Günde bir kez 10 mg donepezil hidroklorür tedavisi ile stabilize edilen hastalarda, orta ve şiddetli Alzheimer tipi demansın tedavisinde endikedir.

4.2 .Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

DEZİRA COMBİ'nin günlük önerilen dozu; 10 mg/ 28 mg'dir.

Memantin tedavisi ile stabil olmayan, sadece donepezil tedavisi ile stabil hastalarda

Sadece 10 mg donepezil tedavisi alan hastalar için; önerilen başlangıç dozu 10 mg/ 7 mg'dır.

Günde bir kez akşam alınmalıdır. Bu doz, önerilen 10 mg/ 28 mg idame dozuna 7 mg'lik artışlarla çıkartılmalıdır. Doz artışları için önerilen zaman aralığı minimum 1 haftadır. Doz artışı sadece önceki uygulanan doz hasta tarafından iyi tolere edilirse gerçekleştirilmelidir. Günlük maksimum doz 10 mg/ 28 mg olarak belirtilmiştir.

Hem donepezil hem de memantin tedavisi ile stabil hastalarda

Hem donepezil (günde 10 mg) hem de memantin (günde 2 kez 10 mg ya da günde bir kez 28 mg uzatılmış salım) tedavisi ile stabil hastalarda, DEZİRA COMBİ 10 mg/ 28 mg tedavisine geçilebilmektedir ve bu tedavi günde bir kez akşamları uygulanmalıdır. Hastalar, ayrı uygulanan memantin ve donepezil son dozunu takip eden günde DEZİRA COMBİ tedavisine başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

DEZİRA COMBİ yiyeceklerle birlikte ya da ayrı alınabilir. DEZİRA COMBİ kapsüller bütün

Bu belge elektronik ortamda kabul edilmiş olup, elektronik imza ile onaylanmıştır. DEZİRA
adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0RG83SHY3S3k0ZmxXRG83Z1Ax

COMBİ kapsülün tüm içeriği tüketilmelidir; doz bölünmemelidir.

Elma püresi üzerine açıldığı ve serpiştirildiği durum hariç DEZİRA COMBİ kapsüller bütün yutulmalıdır. DEZİRA COMBİ kapsüller bölünmemeli, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği hastaları için doz azaltılması önerilmektedir. Hafif- orta böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Memantin tedavisi ile stabil olmayan sadece donepezil tedavisi ile stabil hastalarda

Memantin tedavisi ile stabil olmayan sadece günde 10 mg donepezil tedavisi ile stabil ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (Cockcroft-Gault eşitliği ile hesaplanan kreatinin klerensi 5-29 mL/dak) için DEZİRA COMBİ'nin önerilen başlangıç dozu günde bir kez akşamları alınan 10 mg donepezil hidroklorür/ 7 mg memantin hidroklorür'dür. Önerilen idame dozu olan günde bir kez akşamları alınacak 10 mg/ 14 mg dozuna minimum bir hafta sonra geçilmelidir.

Hem donepezil hem de memantin tedavisi ile stabil hastalarda

Hem donepezil (günde 10 mg) hem de memantin (günde 2 kez 5 mg ya da günde bir kez 14 mg uzatılmış salım) tedavisi ile stabil ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda günde bir kez akşam uygulanacak DEZİRA COMBİ 10 mg/ 14 mg tedavisine geçilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derece karaciğer yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerindeki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Memantin hidroklorüre, donepezil hidroklorüre, piperidin türevlerine ya da içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırıduyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anestezi

DEZİRA COMBİ'nin aktif maddelerinden biri olan ve bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşemesini artırabilir.

Kardiyovasküler durumlar

Farmakolojik etkileri nedeniyle kolinesteraz inhibitörleri kalp atım hızı üzerinde vagotonik etkiler sergileyebilir (örn. bradikardi). Bu etkinin olasılığı özellikle “hasta sinüs sendromu” olan hastalar veya sinoatriyal ya da atrioventriküler blok gibi supraventriküler kardiyak iletim sorunları olan hastalar için önemli olabilir.

DEZİRA COMBİ'nin etkin maddelerinden biri olan donepezil kullanımı ile ilişkili senkopal epizodlar ve nöbetler bildirilmiştir. Bu tür hastalar söz konusu olduğunda kalp bloğu veya uzamış sinüzal duraklamalar oluşması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Peptik ülser ve gastrointestinal kanamalar

Primer etkileri nedeniyle kolinesteraz inhibitörlerinin, kolinerjik aktiviteyi artırmalarına bağlı olarak gastrik asit sekresyonunu artırmaları beklenmektedir. Bununla birlikte, donepezilin 5 mg/gün ila 10 mg/gün doz aralığında plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artış gösterilmemiştir. Ülser hikayesi olan veya eş zamanlı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alanlar gibi ülser gelişme riski yüksek olan hastalar aktif olarak veya belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir.

Bulantı ve kusma

Donepezilin öngörülebilir farmakolojik özelliklerinin sonucu olarak, tedaviye başlandığında diyare, mide bulantısı ve kusma bildirilmiştir. Çoğu durumda, bu etkiler hafif ve geçici olmasına rağmen, bazen bir ila üç hafta boyunca devam edebilmektedir ve donepezilin sürekli kullanımı sırasında bu etkiler ortadan kalkmaktadır. Tedavi başlangıcında hastalar yakından gözlemlenmelidir.

Genitoüriner durumlar

Donepezil klinik çalışmalarında gözlenmemiş olmasına rağmen, kolinomimetikler mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.

İdrar pH'sını yükselten faktörler; memantinün üriner eliminasyonunu azaltabilmektedir. Bunun sonucunda memantinün plazma seviyesi artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrarın alkali olduğu durumlar

Memantinün klerensi alkali idrar koşulları altında azalmaktadır. Bu nedenle, idrar pH'sının alkali duruma doğru değişimi ilacın birikimine ve advers etkilerde olası bir artışa yol açabilmektedir. Diyet, hastanın klinik durumu (örn. renal tübüler asidoz ya da ciddi idrar yolu enfeksiyonları) ve ilaçlar (örn. karbonik anhidraz inhibitörleri, sodyum bikarbonat) nedeniyle idrar pH'sı değişmektedir. Bu koşullar altında, memantin dikkatli kullanılmalıdır.

Nöbetler

Kolinomimetikler, jeneralize konvülsiyonlara yol açabilirler. Ancak, nöbetler Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir.

Kolinomimetikler ekstrapramidal semptomların görülmesine veya şiddetlenmesine yol açabilir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

NMS, hipertermi, kas katılığı, otonomik instabilite, bilinç değişikliği ve artmış serum kreatinin fosfokinaz seviyeleri ile karakterize olan ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durumdur. Donepezil kullanımı ile özellikle eş zamanlı olarak antipsikotik ilaç kullanan hastalarda çok nadir olarak bildirilmiştir. Ek belirtiler miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut renal yetmezlik olabilir. Eğer hastada NMS'e işaret eden bulgu ve semptomlar gelişirse veya NMS'in ek klinik göstergeleri olmaksızın açıklanamayan yüksek ateş ortaya çıkarsa tedaviye ara verilmelidir.

Pulmoner durumlar

Kolinomimetik etkileri sebebiyle, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DEZİRA COMBİ'nin diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri ile, kolinerjik sistem agonist veya antagonistleri ile eş zamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Vasküler Demans Klinik Çalışmalarında Mortalite

Olası veya muhtemel vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağlayan bireyler üzerinde 6 ay süreli üç klinik çalışma yürütülmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı yalnızca vasküler sebeplerden kaynaklı görünen hastaların belirlenmesi ve Alzheimer hastalarının hariç tutulması için tasarlanmıştır. İlk çalışmada 5 mg donepezil hidroklorür alan, 10 mg donepezil hidroklorür alan ve plasebo grubu hastalarda ölüm oranları sırası ile 2/198 (%1,0), 5/206 (%2,4) ve 7/199 (%3,5) olmuştur. İkinci çalışmada ölüm oranları sırasıyla 4/208 (%1,9), 3/215 (%1,4) ve 1/193 (%0,5) olmuştur. Üçüncü çalışmada ise ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür alan ve plasebo grubu hastalarda sırasıyla 11/648 (%1,7) ve 0/326 (%0) olmuştur. Bu üç VaD çalışmasındaki ölüm oranları kombine edildiğinde donepezil hidroklorür grubu için sayısal olarak (%1,7) plasebo grubundakinden (%1,1) yüksek olmuştur, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hem donepezil hidroklorür alan gruptaki hem de plasebo grubundaki ölümlerin büyük çoğunluğu, altta yatan vasküler hastalığı olan yaşlı hastalardan oluşan bu grupta beklenebileceği üzere çeşitli vasküler kaynaklı nedenlerden gerçekleşmiş görülmektedir. Tüm ciddi ölümcül olmayan ve ölümcül olan vasküler vakalar analiz edildiğinde, plasebo grubuna kıyasla donepezil hidroklorür grubunda görülme sıklığı bakımından fark görülmemiştir.

Alzheimer hastalığı çalışma verileri birleştirildiğinde (n=4146) ve bu Alzheimer hastalığı çalışmaları vasküler demans çalışmaları dahil diğer demans çalışmaları ile birleştirildiğinde (total n=6888) plasebo guruplarındaki ölüm oranları donepezil hidroklorür gruplarındakinden sayısal olarak fazla olmuştur.

Memantin diğer N-metil-D-aspartat (NMDA) Antagonistleri ile birlikte kullanımı

Memantin diğer N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistleri (amantadin, ketamin ve dekstrometorfan) ile kombinasyonu sistematik olarak değerlendirilmemiştir ve bu nedenle dikkatli uygulanmalıdır.

galaktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu, Lapp laktaz yetmezliği veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin

Memantin farmakolojik etkileri ve etki mekanizması dolayısıyla aşağıdaki etkileşimler meydana gelebilir:

- Etki mekanizmalarından dolayı, L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkilerinin, memantin gibi N-metil-D-aspartam (NMDA)-antagonistleri ile eş zamanlı olarak kullanımıyla artabilir. Barbitürat ve nöroleptiklerin etkileri ise azalabilir. Memantin antismazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile eş zamanlı uygulanması etkilerini değiştirebilir ve doz ayarlanmasını gerekli kılabilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeniyle memantin ve amantadinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. İki bileşik de NMDA-antagonistleridir. Aynı durum ketamin ve dekstometorfan için de geçerli olabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Ek olarak memantin ve fenitoin kombinasyonunun olası riskine ilişkin yayımlanmış bir vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyon iletim sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin gibi diğer etkin maddeler de muhtemel olarak memantin ile etkileşime girip plazma seviyelerini artırarak potansiyel risk oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiazid (HCT) ile veya HCT içeren herhangi bir kombinasyon ile eş zamanlı olarak uygulandığında muhtemel olarak HCT serum seviyeleri azalabilir.
- Memantin ile pazarlama sonrası deneyimlerde eş zamanlı olarak varfarin ile tedavi edilen hastalarda, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran [International Normalized Ratio (INR)] artışları izole vakalarda raporlanmıştır. Herhangi bir nedensellik ilişkisi kanıtlanmış olmasa da eş zamanlı olarak oral antikoagülan tedavisi gören hastalarda protrombin zamanının veya INR'nin yakın takibi önerilmektedir.

Genç, sağlıklı gönüllülerdeki tek doz farmakokinetik çalışmalarında, memantin gliburid/metformin ile veya donepezil ile ilaç- ilaç etkileşimi gözlemlenmemiştir.

Genç, sağlıklı gönüllülerdeki bir klinik çalışmada, memantin galantamin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir.

Memantin *in vitro* olarak CYP 1A2/ 2A6/ 2C9/ 2D9/ 2E1/ 3A, flavin içeren monooksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonu inhibe etmemiştir.

Memantin idrarı alkali yapan ilaçlarla birlikte kullanımı

Memantin klerensi, pH=8'de alkali idrar koşulları altında yaklaşık %80 oranında azalmaktadır. Bu nedenle, idrar pH'sının alkali duruma doğru değişimi ilacın birikimine ve advers etkilerde olası bir artışa yol açabilmektedir. İdrar pH'sının değişmesine neden olan ilaçlar (örn. karbonik anhidraz inhibitörleri, sodyum bikarbonat) ile memantin dikkatli kullanılmalıdır.

Donepezil

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanlarda teofilin, varfarin, simetidin veya dijitoksin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorür metabolizması

eş zamanlı dijitoksin veya simetidın uygulanmasından etkilenmez. *In vitro* çalışmalar CYP 450 izoenzimi 3A4'ün ve küçük bir dereceye kadar 2D6'nın donepezil metabolizmasına dahil olduğunu göstermektedir. *In vitro* ilaç etkileşim çalışmaları sırasıyla CYP3A4 ve 2D6 inhibitörü olan ketokonazol ve kinidinin donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Dolayısıyla, bunlar ve itrakonazol ve eritromisin gibi diğer CYP3A4 inhibitörleri ve fluoksetin gibi CYP2D6 inhibitörleri donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılmış bir çalışmada ketokonazol, ortalama donepezil konsantrasyonunu %30 kadar artırmıştır.

Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler donepezil seviyelerini düşürebilir. İnhibe edici veya indükleyici bir etkinin büyüklüğü bilinmediği için bu tür kombinasyonlar dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Donepezil hidroklorürün antikolinergik etkisi olan ilaçlarla etkileşme potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca kardiyak iletim üzerinde etkisi olan süksinilkolin, diğer nöromusküler blok yapan ilaçlar veya kolinerjik agonistler veya beta-blokörler gibi ilaçların dahil olduğu eş zamanlı tedaviler ile sinerjistik aktivite potansiyeli bulunmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

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

Gebelik dönemi

DEZİRA COMBİ'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/ fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik önceki güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

DEZİRA COMBİ, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Organogenez dönemi boyunca sıçanlara memantin (2, 6 veya 18 mg/kg/gün dozlarında) oral olarak verildiğinde en yüksek dozda fetüslerde iskelet ossifikasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Gelişimsel advers etkiler için en yüksek etkisiz doz (6 mg/kg), vücut yüzey alanı (mg/m²) dikkate alındığında önerilen 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun insan günlük dozunda memantin dozunun 2 katıdır.

Organogenez dönemi boyunca tavşanlara memantin (3, 10 veya 30 mg/kg/gün dozlarında) oral olarak verildiğinde gelişimsel advers etkiler gözlemlenmemiştir. 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda memantin dozunun yaklaşık 20 katı olan en yüksek doz (mg/m² olarak) test edilmiştir.

Sıçanlarda, memantin (2, 6 veya 18 mg/kg/gün) çiftleşme öncesinde ve sırasında, ve dişilerde organogenez dönemi boyunca veya emzirme boyunca süttten kesmeye kadar oral olarak uygulanmıştır. En yüksek dozda, fetüste iskelet ossifikasyonunda azalma ve yavruların vücut ağırlığında azalma saptanmıştır. Gelişimsel advers etkiler için en yüksek etkisiz doz (6 mg/kg/gün), mg/m² olarak 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda memantin dozunun 2 katıdır.

Sıçanlarda, memantin (2, 6 veya 18 mg/kg/gün) gebeliğin son döneminden başlayıp emzirme boyunca ve emzirme bitinceye kadar oral olarak uygulandığında test edilen en yüksek dozda yavruların vücut ağırlığında azalma saptanmıştır. En yüksek etkisiz doz (6 mg/kg/gün), mg/m² olarak önerilen 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun insan günlük dozunda memantin dozunun 2 katıdır.

Organogenez sırasında sıçanlara ve tavşanlara donepezilin oral yoldan uygulanması, herhangi bir gelişimsel advers etkiye yol açmamıştır. En yüksek dozlar (sırasıyla 16 ve 10 mg/kg/gün), sırasıyla mg/m² olarak 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda donepezilin dozu yaklaşık 15 ve 7 katı olarak belirlenmiştir.

Donepezilin (1, 3 veya 10 mg/kg/gün) son hamilelik döneminde ve emzirme döneminde süttten kesilmeye kadar sıçanlara ağızdan verilmesi, test edilen en yüksek dozda ölü doğum ve yavru ölümlerinde bir artışa neden olmuştur. En yüksek etkisiz doz (3 mg/kg/gün), mg/m² olarak 10 mg donepezil/ 28 mg memantin kombinasyonunun önerilen insan günlük dozunda donepezil dozunun yaklaşık 3 katıdır.

Laktasyon Dönemi

Memantin veya donepezilin anne sütüne geçip geçmediği, beslenen infant üzerindeki etkileri veya DEZİRA COMBİ veya metabolitlerinin süt üretimi üzerindeki etkileri konusunda veri bulunmamaktadır.

Emzirmenin gelişim ve sağlık üzerine yararları, annenin DEZİRA COMBİ'ye olan klinik ihtiyacı ve anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki veya DEZİRA COMBİ'nin annenin altta yatan durumu üzerindeki olası advers etkileri dikkate alınmalıdır. Bu sebeple, DEZİRA COMBİ kullanan annelerin emzirmesi tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Memantin erkek ve dişi sıçanlarda üreme yeteneği ya da fertilité üzerine olumsuz etkisi olmamıştır.

Donepezilin erkek ve dişi farelerde fertilité üzerine etkisi olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alzheimer tipi demans, araç kullanma performansında bozulmaya sebep olabilir veya makine

doz artırımı esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. DEZİRA COMBİ tedavisi uygulanan ve araç ve makine kullanmaya devam eden Alzheimer hastalarının, araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. DEZİRA COMBİ, araç veya makine kullanma kabiliyetini hafif veya orta düzeyde azaltabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

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

Donepezil hidroklorür

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Soğuk algınlığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Senkop*, baş dönmesi, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Nöbetler*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atrioventriküler blok

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, mide bulantısı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlık

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik ve duodenal ülserler, fazla tükürük salgılanması

Hepato-biliyer bozukluklar

Seyrek: Hepatit dahil karaciğer fonksiyon bozuklukları***

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Kas krampları

Çok seyrek: Rabdomiyoliz****

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Bitkinlik, ağrı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyonlarında minör artışlar

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 donepezil tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

****: Donepezil başlatılması veya doz artışı ile yakın geçici ilişkili ve NMS'den bağımsız ortaya çıkan rabdomiyoliz.

Memantin

Hafif, orta ve şiddetli demans hastalarında yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda memantin ile görülen advers olayların toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemiştir; advers olaylar genellikle hafif ve orta şiddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan advers olaylar: sersemlik hali (sırasıyla %6,3-%5,6), baş ağrısı (%5,2-%3,9), kabızlık (%4,6-%2,6), uyuklama hali (%3,4-%2,2) ve hipertansiyon (%4,1-%2,8)'dur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

İmmünsistem bozuklukları

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0RG83SHY3S3k0ZmxXRG83Z1Ax

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın:	Somnolans
Yaygın olmayan:	Konfüzyon, halüsinasyonlar ¹
Bilinmiyor:	Psikotik reaksiyonlar ²

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Sersemlik hali, denge bozukluğu
Yaygın olmayan:	Yürüyüş anormalliği
Çok seyrek:	Nöbetler

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan:	Kalp yetmezliği
-----------------	-----------------

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Hipertansiyon
Yaygın olmayan:	Venöz tromboz/ tromboembolizm

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Yaygın:	Dispne
---------	--------

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Konstipasyon
Yaygın olmayan:	Kusma
Bilinmiyor:	Pankreatit ²

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın:	Artmış karaciğer fonksiyon testi
Bilinmiyor:	Hepatit

Genel bozukluklar

Yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Yorgunluk

¹: Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

²: Pazarlama sonrası izole edilmiş vaka raporlarıdır.

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

Memantin ve donepezilin pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers etkiler tespit edilmiştir. Bu advers etkiler gönüllü olarak belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan rapor edilmiştir, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek ya da ilaca maruziyetle nedensel bir ilişki kurabilmek her zaman mümkün değildir.

Memantin

Akut böbrek yetmezliği, agranülositoz, konjestif kalp yetmezliği, hepatit, lökopeni (nötropeni de içeren), pankreatit, pansitopeni, Steven-johnson sendromu, intihar düşüncesi, Trombositopeni ve trombotik trombositopenik purpura.

Donepezil

Abdominal ağrı, ajitasyon, kolesistit, konfüzyon, konvülsiyon, halüsinasyon, kalp bloğu (bütün tipleri), hemolitik anemi, hepatit, hiponatremi, nöroleptik malignant sendrom, pankreatit.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.(www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Memantin ve donepezil DEZİRA COMBİ'nin iki etkin maddesidir. Memantin doz aşımı için bilinen spesifik antidotu bulunmamaktadır fakat memantin eliminasyonu idrarın asidik hale getirilmesi ile arttırılabilmektedir. Donepezilin doz aşımında antidot olarak atropin gibi tersiyer yapıdaki antikolinerjikler kullanılabilir. Doz aşımı vakalarının yönetiminde, çok sayıda ilacın söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle, destekleyici tedavilerden yararlanılmalı ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Memantin

Dünya çapında pazarlama deneyimleri ve klinik çalışmalarda memantin diğer formülasyonlarında tek ya da diğer ilaçlarla ve/veya alkolle kombinasyon halinde, görülen doz aşımı vakalarında eşlik eden belirti ve semptomlar şunlardır: Ajitasyon, asteni, bradikardi, konfüzyon, koma, baş dönmesi, EKG değişiklikleri, kan basıncının artması, letarji, bilinç kaybı, psikoz, huzursuzluk, hareketlerde yavaşlama, somnolans, uyuşukluk, denge bozuklukları, görsel halüsinasyonlar, vertigo, kusma ve güçsüzlük.

Dünya çapında bilinen en yüksek miktarda memantin alımı, 2 gram miktarında memantini spesifik olarak hangi ilaçlar olduğu belirtilmemiş antidiyabetik ilaçlar ile birlikte alan hastanın yer aldığı vakada yaşanmıştır. Bu hastada koma, diplopi ve ajitasyon gelişmiştir fakat sonra hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez ile tedavi edilmiştir. Hastada herhangi bir sekel kalmamıştır.

Memantin uzatılmış salımın klinik çalışmasına katılan bir hasta, 31 gün boyunca her gün 112 mg'lık uzatılmış salımlı memantin ile tedavi edilmiştir ve bunun sonucunda serum ürik asit, serum alkali fosfataz düzeylerinin yükseldiği ve trombosit sayısının düştüğü gözlemlenmiştir.

memantin, birden fazla ilaçla alındığında ölümcül bir sonuç bildirilmiştir; bu nedenle memantin ile ölüm arasındaki ilişki açık değildir.

Aşırı doz durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Memantin intoksikasyonu veya aşırı dozu için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Aktif madde ürünlerinin vücuttan uzaklaştırılması için kullanılan gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geriemiiminin önlenmesi), idrarın asitleştirilmesi, zorlanmış diürez gibi standart klinik prosedürler uygun olduğu biçimde uygulanmalıdır.

Merkezi sinir sistemi aşırı uyarımı belirti ve bulguları gözlemlendiğinde, özenli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

Donepezil

Donepezilin önerilen günlük maksimum dozu 10 mg'dır. 10 mg/gün üzerindeki dozlar klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla tanınan kolinerjik krizle sonuçlanabilir. Kas güçsüzlüğünün artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının söz konusu olması halinde ölümlerle sonuçlanabilir. Donepezilin doz aşımında antidot olarak atropin gibi tersiyer yapıdaki antikolinerjikler kullanılabilir. Etkiye göre titre edilmiş atropin sülfatın intravenöz verilmesi tavsiye edilir: 1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir. Glikopirolat gibi kuaterner yapıdaki antikolinerjiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atışında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

Dozla ilgili toksisite belirtileri hayvanlarda ani harekette azalma, yüzükoyun yatma pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılama, klonik konvülsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılama, miyozis, tremor, faskülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme şeklinde gözlemlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-demans İlaçları, Antikolinesterazlar

ATC kodu: N06DA52

DEZİRA COMBİ, onaylı iki etkin madde içermektedir: Memantin hidroklorür ve donepezil hidroklorür. Bu etkin maddelerin her birinin Alzheimer hastalığında farklı bir mekanizmaya sahip olduğu kabul edilmektedir.

Memantin

Uyarıcı bir amino asit olan glutamatın, merkezi sinir sistemi NMDA reseptörlerini sürekli bir şekilde aktive etmesinin Alzheimer hastalığının hastalık belirtilerinde rol aldığı varsayılmaktadır.

Memantinin terapötik etkisinin; seçici bir şekilde NMDA reseptörleri tarafından regüle edilen

antagonisti şeklindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Memantin Alzheimer hastalarındaki nörodejenerasyonu önlediğine veya yavaşlattığına dair bir kanıt yoktur.

Donepezil

Alzheimer hastalığının bilişsel belirtiler ve semptomlarının patogenezinin ilişkin mevcut teorilerin bazıları, belirtileri kolinerjik nörotransmisyon eksikliğine bağlamaktadır. Donepezil, farmakolojik etkisini kolinerjik işlevi artırarak gösterir. Kolinerjik aktivite, asetilkolinesterazın spesifik geri dönüşlü inhibisyonu yoluyla merkezi sinir sisteminde asetilkolin konsantrasyonunun yükselmesi sonucunda artar.

Klinik Çalışmalar

Memantin

Orta-şiddetli Alzheimer hastalığı olan hastalar için tedavi olarak memantin uzatılmış salımının etkinliği; donepezil hidroklorür de dahil olmak üzere asetilkolinesteraz inhibitörleri ile birlikte uygulandığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır.

677 orta ve şiddetli Alzheimer hastalarının yer aldığı bu klinik çalışma (Alzheimer hastalığı için DSM-IV ölçütleri ve NINCDS-ADRDA kriterleri, Mini Mental Durum Muayenesi [MMSE] skoru ≥ 3 ve ≤ 14) randomize, çift kör bir çalışmadır. Bu çalışmada incelenmeden önce 3 ay boyunca stabil bir dozda asetilkolinesteraz inhibitörü (AChEI) tedavisi uygulanmıştır. Hastaların yaklaşık %68'i AChEI olarak donepezil almıştır. Bu çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 76,5'ti ve 49-97 yaş arasındaydı. Hastaların yaklaşık %72'si kadındı ve %94'ü beyaz ırka aitti.

Memantin uzatılmış salımının etkililiği, bu çalışmada, Şiddetli Bozukluk Bataryası (SIB) ve Klinisyenin Görüşmeye Dayalı Değişim İzlemi (CIBIC-Plus) birincil etkinlik parametreleri birlikte kullanılarak değerlendirilmiştir. SIB puanlama aralığı 0'dan 100'e kadar olup, daha düşük puanlar daha büyük bilişsel bozukluğu göstermektedir. CIBIC-Plus parametresinin puanlaması; 7 puanlama kategorisinden oluşmakta ve 1 puan iyileşmeyi, 4 puan değişikliğin olmadığını, 7 puan kötüye gittiğini bildirmektedir.

Bu çalışmada, 677 hasta 2 tedaviden birine randomize edilmiştir: Memantin uzatılmış salımlı 28 mg/gün veya plasebo, AChEI (donepezil, galantamin veya rivastigmin). 24 haftalık tedavide, plasebo/ AChEI (monoterapi) hastalarına kıyasla memantin uzatılmış salımlı 28 mg/ AChEI ile tedavi edilen (kombinasyon terapisi) hastalar için SIB değişim puanlarındaki ortalama fark 2,6 ünite olarak saptanmıştır. LOCF analizi sonucunda memantin uzatılmış salımlı 28 mg/ AChEI tedavisi plasebo/ AChEI'den istatistiksel olarak anlamlı derecede daha üstün bulunmuştur.

Hastaların yaklaşık %68'i, başlangıçta ve çalışma boyunca memantin uzatılmış salımlı 28 mg veya plasebo ile birlikte donepezil almak üzere randomize edilmiştir. 24 haftalık tedavide, eşzamanlı donepezil tedavisi gören hastalarda, plasebo hastalarına kıyasla (2,7 ünite) memantin uzatılmış salımlı 28 mg ile tedavi edilen hastalar için SIB değişim skorlarındaki ortalama fark, tüm çalışma popülasyonuna benzer çıkmıştır (2,6 ünite).

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aşısı ile aynıdır. Dokümanın do- 144
24 haftalık tedavide, memantin uzatılmış salımlı 28 mg/ AChEI ile tedavi edilen hastalar için

CIBIC-Plus skorlarındaki ortalama fark, plasebo/ AChEI hastaları ile karşılaştırıldığında 0,3 ünite idi. LOCF analizi sonucunda memantin uzatılmış salımı 28 mg/ AChEI tedavisi, plasebo/ AChEI'ye göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha üstün olmuştur.

Hastaların yaklaşık %68'i, başlangıçta ve çalışma boyunca memantin uzatılmış salımlı 28 mg veya plasebo ile birlikte donepezil almak üzere randomize edilmiştir. 24 haftalık tedavide, eşzamanlı donepezil tedavisi gören hastalarda, plasebo hastalarına kıyasla (0,3 ünite) memantin uzatılmış salımı 28 mg ile tedavi edilen hastalar için CIBIC-Plus değişim skorlarındaki ortalama fark, tüm çalışma popülasyonuna benzer çıkmıştır (0,3 ünite).

6 tane faz 3, plasebo kontrollü, 6 ay süreli çalışmadaki (monoterapi çalışmaları ve sabit doz antikolinesteraz inhibitörleri ile tedavi gören hastalardaki çalışmalar dahil) orta- şiddetli derecede Alzheimer hastalığı (MMSE toplam skoru <20) olan hastaların incelendiği bir meta analiz, memantin tedavisinin bilişsel, çevresel ve fonksiyonel merkezler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Hastalarda üç merkezde eş zamanlı kötüleşme belirlendiğinde, sonuçlar memantin kötüleşmeyi önleme etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir, memantin ile tedavi edilen ve üç merkezde de kötüleşme sergileyen hastaların iki katı kadar plasebo ile tedavi edilen hastada kötüleşme görülmüştür (%21'e karşı %11, p< 0,0001).

Donepezil

Şiddetli Alzheimer hastalığı olan hastalar için donepezil tedavisinin etkililiği; iki çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır:

İsveç'te NINCDS-ADRDA ve DSM-IV ölçütleri ile MMSE: 1-10 aralığında tanı konan olası veya muhtemel Alzheimer hastalığı olan hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir.

Şiddetli Alzheimer hastalığı olan iki yüz kırk sekiz (248) hasta donepezile veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. Donepezil grubuna randomize edilen hastalar için, tedavi 28 gün boyunca günde bir kez 5 mg'da başlatılıp daha sonra günde bir kez 10 mg'a çıkarılmıştır.

5 aylık tedavinin sonunda, donepezil ile tedavi edilen hastaların %90,5'i 10 mg/gün dozunu almaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 84,9 yıl ve hastaların yaşı 59 ile 99 arasındaydı. Hastaların yaklaşık %77'si kadındı ve %23'ü erkekti. Neredeyse tüm hastalar beyaz ırka mensuptu. Hastaların çoğuna olası AD (Alzheimer hastalığı) tanısı konulmuştu (donepezil ile tedavi edilen hastaların %83,6'sı ve plasebo verilen hastaların %84,2'si).

Donepezil ile tedavinin etkililiği, durumu daha şiddetli olan hastalar için tasarlanmış bir cihaz aracılığıyla ve genel işlevin bakıcı-değerlendirmesi yoluyla bilişsel işlevi değerlendiren ikili sonuç değerlendirme stratejisi kullanılarak incelenmiştir.

Donepezilin bilişsel performansı iyileştirme kabiliyeti Şiddetli Bozukluk Bataryası (SIB) ile değerlendirilmiştir.

Günlük fonksiyon, şiddetli Alzheimer hastalığı için Modifiye Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışma Aktiviteleri (ADCS-ADL-şiddetli) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: TS3R0RG83SHY3S3K0ZimXXRG83Z1AX

gezinme (veya seyahat etme) ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme yeteneği de dahil olmak üzere 19 maddeden oluşmaktadır; orta ve şiddetli demans hastalarının değerlendirilmesi için valide edilmiştir. ADCS-ADL-şiddetinin 0 ila 54 arasında bir skorlama aralığı vardır, daha düşük skorlar daha fazla fonksiyonel bozukluğu gösterir. Araştırmacı, bir bakıcı (bu çalışmada yer alan hastanın işleyişini bilen hemşire) ile görüşerek çalışmayı gerçekleştirmiştir.

Altı aylık tedaviden sonra, donepezil ile tedavi edilen hastalar için SIB değişim puanlarındaki ortalama fark, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında 5,9 puan olarak bulunmuştur. Donepezil tedavisi, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuştur.

Altı aylık tedaviden sonra, donepezil ile tedavi edilen hastalar için ADCS-ADL-şiddet, değişim puanlarındaki ortalama fark, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında 1,8 puan olarak bulunmuştur. Donepezil tedavisi, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuştur.

Japonya'da yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, şiddetli Alzheimer hastalığı olan 325 hastaya günde bir kez uygulanan 5 mg/gün veya 10 mg/gün dozlarında donepezil veya plasebo verilmiştir. Donepezil ile tedavi grubunda randomize edilen hastalar için amaç, 3 mg/gün dozla başlayarak ve maksimum 6 hafta periyoda uzatarak, belirlenmiş dozlarını titrasyonla elde etmektir. Çalışmayı tamamlayan iki yüz kırk sekiz (248) hasta, her bir tedavi grubunda çalışmayı tamamlayan hastalarla benzer oranlardaydı. Bu çalışma için birincil etkililik ölçütleri SIB ve CIBIC-plus olarak belirlenmiştir.

24 haftalık tedavi sonrasında, SIB ve CIBIC-plus'da 10 mg/gün dozunda donepezil ve plasebo grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. 5 mg/gün donepezil dozu SIB üzerinde plaseboya istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermiştir, fakat CIBIC-plus'da üstünlük gözlemlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Yapılan çalışmalarda, uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonunun, ayrı ayrı memantin uzatılmış salım ve donepezilin birlikte uygulanmasına biyoeşdeğer olduğu bildirilmiştir.

Tokluk ve açlık durumunda uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu uygulamasının ardından memantin ve donepezile maruziyet (EAA ve C_{maks} değerleri) benzer bulunmuştur. Dahası, uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu uygulamasını takiben memantin ve donepezilin, elma püresi üzerine serpilen sağlam kapsül veya kapsül içeriği olarak maruziyeti, sağlıklı deneklerde benzer bulunmuştur.

Memantin

Memantin, oral uygulamadan sonra iyi emilir ve terapötik doz aralığı üzerinde doğrusal

terminal eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. günde bir kez 28 mg uzatılmış salımlı memantin ile günde iki kez 10 mg memantin karşılaştırıldığı bir çalışmada 28 mg uzatılmış salımlı memantin dozaj rejimi için C_{maks} ve EAA₀₋₂₄ değerleri sırasıyla %48 ve %33 olarak daha yüksek bulunmuştur.

Emilim

Memantinin uzatılmış salımının çoklu doz uygulamasından sonra, memantin pik konsantrasyonları, dozdan 9 ila 12 saat sonra meydana gelir. Kapsülden bozulmadan veya içerikler elma püresi üzerine serpiştirildiğinde memantin uzatılmış salımının emilmesinde bir fark yoktur.

Tek dozlu uygulamadan sonra, ilaç, besin ile veya aç karna uygulandığında memantin uzatılmış salımı için C_{maks} veya EAA bazlı memantin maruziyetinde bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte, pik plazma konsantrasyonları, aç karnına alındıktan yaklaşık 25 saat sonra, gıda ile alındıktan yaklaşık 18 saat sonra elde edilir.

Dağılım

Memantin ortalama dağılım hacmi 9-11 L/kg değerindedir ve plazma proteinlerine %45 oranında (düşük oranda) bağlanır.

Biyotransformasyon

İnsanlarda, memantin ile ilişkili sirküle eden maddelerin %80'i ana bileşik olarak bulunur. İnsanlardaki temel metabolitler N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izometrik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan'dır. Metabolitlerinin hiçbiri NMDA-antagonistik etki göstermez. *In vitro*, CYP 450 ile katalize olan metabolizma tespit edilmemiştir.

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

Eliminasyon

Memantin ağırlıklı olarak idrarla değişmemiş halde atılır ve yaklaşık 60-80 saatlik bir terminal eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Uygulanan ilacın yaklaşık % 48'i idrarda değişmeden atılır; kalan kısım, asgari NMDA reseptörü antagonistik aktivitesine sahip olan üç polar metabolite dönüştürülür: N-glukuronid konjugatı, 6-hidroksi memantin ve 1-nitrozo-deamin memantin. Uygulanan dozun toplam % 74'ü, ana ilacın ve N-glukuronid konjugatının toplamı olarak atılır. Renal klirens, pH'ye bağlı tübüler reabsorbsiyon tarafından yönetilen aktif tübüler sekresyonunu içerir.

Renal transport, muhtemel olarak katyon taşıyıcı proteinler tarafından düzenlenen tübüler geri emilimi de kapsar. Memantin 100 mg alkali idrar koşullarındaki renal eliminasyon hızı 7 ila 9 faktör düşebilir (Bkz Bölüm 4.4). İdrarın alkali hale gelmesi, etçil bir beslenmeden vejetaryen beslenmeye geçiş, veya gastrik alkalileştirici tampon çözeltilerin çok fazla miktarlarda alınması gibi şiddetli beslenme değişiklikleri dolayısıyla ortaya çıkabilir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 153K0RG833HY3S3k0ZmxXRG83Z1Ax

Donepezil

Emilim

Maksimum plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan yaklaşık 3- 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve eğri altındaki alan artışları, doz ile orantılıdır. Terminal dispozisyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 70 saattir, bu nedenle birden fazla tek- günlük doz uygulanması sabit durum haline dereceli bir şekilde ulaşılması ile sonuçlanır. Yaklaşık sabit-durum haline tedavi başlatılmasını takip eden 3 hafta içerisinde ulaşılır. Sabit-duruma ulaşıldığında, plazma donepezil hidroklorür konsantrasyonları ve ilişkili farmakodinamik etki gün içerisinde az bir değişkenlik sergiler.

Yiyecekler donepezil hidroklorürün emilimini etkilememiştir.

Dağılım

Donepezil hidroklorür yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit 6-O-desmetil donepezil'in plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün çeşitli vücut dokularına dağılımı tam olarak çalışılmamıştır. Fakat, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılmış bir kütle balans çalışmasında, tek doz, 5 mg ¹⁴C-işaretli donepezil hidroklorür uygulanmasından 240 saat sonra işaretin yaklaşık %28'i halen atılmamış durumdaydı. Bu durum, donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinin vücutta 10 günden uzun süre kalabileceğini öne sürer.

Biyotransformasyon

Donepezil hem idrarla atılır hem de büyük oranda 4 major metabolitine metabolize edilir. Bu metabolitlerin ikisinin aktif olduğu bilinmektedir ve minör metabolitlerin sayısı bilinmesine rağmen metabolitlerin tümü tanımlanmamıştır.

Donepezil CYP 450 izoenzimleri 2D6 ve 3A4 ile metabolize edilmekte ve glukuronidasyona uğramaktadır.

¹⁴C-işaretli donepezilin uygulanması sonrasında, uygulanan dozun bir yüzdesi olarak ifade edilen plazma radyoaktivitesi, esas olarak bozulmamış donepezil (%30) ve 6-O-desmetil donepezil (%11) olarak mevcut olmuş ve donepezil gibi *in vitro* ortamda AChE'i aynı ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir, donepezilin yaklaşık %20'sine kadar eşit konsantrasyonlarda plazmada saptanmıştır. Donepezilin metabolizmasında CYP2D6'nın küçük bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Eliminasyon:

Donepezilin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 70 saattir ve görünen ortalama plazma klerensi 0,13- 1,19 L/sa/kg'dır. ¹⁴C-işaretli donepezilin uygulanması sonrasında total radyoaktivitenin sırasıyla yaklaşık %57 ve %14,5'i idrar ve feçeste saptanmıştır. 10 gün sonra, %28'i bulunurken %17'si değişmemiş olarak idrarda bulunmuştur.

Alzheimer hastalarında CYP2D6 genotipinin etkisinin incelendiği çalışmada, CYP2D6 genotip alt grupları arasındaki klerens değerlerinde farklılığı gözlemlenmiştir. Hızlı metabolize ediciler ile karşılaştırıldığında, yavaş metabolize edicilerin %31,5 daha düşük klerens değerine ve ultra hızlı metabolize edicilerin ise %24 daha yüksek bir klerens değerine

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Donepezilin, günde 1 kez 1-10 mg'lık dozlarının üstünde lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

İlaç etkileşimleri

Memantin kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanımı

Memantin AChE inhibitörü donepezil ile birlikte uygulanması, her iki bileşimin farmakokinetiğini de etkilememiştir. Ayrıca, memantin, donepezil tarafından gerçekleştirilen AChE inhibisyonunu etkilememiştir. Orta-şiddetli Alzheimer hastalığı olan hastalarda 24 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada, memantin ani salımı ve donepezil kombinasyonu ile gözlenen advers etki profili, tek başına uygulanan donepezilin advers etki profiline benzer olarak bulunmuştur.

Memantin diğer ilaçların metabolizmasına olan etkileri

CYP450 enzimlerinin (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) markör substratları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, bu enzimlerin memantin tarafından minimum düzeyde inhibe edildiği gösterilmiştir. Ek olarak, *in vitro* çalışmalar, etkinlikle ilişkili konsantrasyonları aşan düzeylerde memantin sitokrom P450 izozimlerini CYP1A2, -2C9, -2E1 ve -3A4/ 5 indüklediğini belirtmektedir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlarla farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir.

Farmakokinetik çalışmalarda, memantin varfarin ve bupropion ile etkileşim potansiyeli değerlendirilmiştir. Memantin, CYP2B6 substratı olan bupropionun veya onun metaboliti olan hidroksibupropionun farmakokinetiğini etkilememiştir. Ayrıca, protrombin INR değeri baz alınarak yapılan değerlendirmede memantin, varfarinin farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkilemediği belirtilmiştir.

Diğer ilaçların memantine olan etkileri

Memantin ağırlıklı olarak renal yollarla elimine edilir ve CYP450 sisteminin substratları ve/veya inhibitörleri olan ilaçların memantin farmakokinetiğini değiştirmesi beklenmemektedir. Tek doz bupropion, kararlı durumlu memantin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Renal mekanizmalarla elimine edilen ilaçlar

Memantin kısmen tübüler sekresyon ile elimine edildiğinden, hidroklorotiyazid (HCTZ), triamteren (TA), metformin, simetidin, ranitidin, kinidin ve nikotin de dahil olmak üzere, aynı böbrek katyonik sistemi kullanan ilaçların birlikte uygulanması potansiyel olarak her iki ajanın plazma seviyelerinin değişmesi ile sonuçlanabilmektedir.

Bununla birlikte, memantin ve HCTZ/ TA'nın birlikte uygulanması sonucunda, memantin veya TA'nın biyoyararlanımı etkilenmemiştir ve fakat HCTZ'nin biyoyararlanımı %20 oranında azalmıştır. Ek olarak, antihiperglisemik etkili gliburit ve metformin kombinasyonu ile memantin birlikte uygulanması, memantin, metformin ve gliburidin farmakokinetiğini etkilememiştir. Ayrıca, memantin, gliburit ve metformin kombinasyonunun serum glukoz düşürücü etkisini değiştirmemiştir, bu sonuç farmakodinamik bir etkileşimin olmadığını ifade

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla memantinin etkileşimi

Memantin plazma proteine bağlanması düşük olduğundan (%45), varfarin ve digoksin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşim olasılığı düşüktür.

Donepezilin diğer ilaçların metabolizmasına olan etkileri

İn vivo klinik çalışmalarda, donepezilin CYP3A4 (örn. sisaprid, terfenadin) veya CYP2D6 (örn. imipramin) tarafından metabolize edilen ilaçların klerensi üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bununla birlikte, *in vitro* çalışmalar, donepezilin terapötik plazma konsantrasyonları (164 nM) göz önüne alındığında, bu enzimlere düşük bir bağlanma oranı sergilediğini (ortalama K_i yaklaşık 50-130 μ M) , çok düşük interferans olasılığını göstermektedir. *İn vitro* çalışmalara dayanarak, donepezil klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C19'un doğrudan inhibisyonu konusunda çok az kanıt gösterir veya hiç kanıt göstermemektedir.

Donepezilin enzim indüksiyonu için herhangi bir potansiyeli olup olmadığı bilinmemektedir. Resmi farmakokinetik çalışmalarda, donepezilin teofilin, simetidin, varfarin, digoksin ve ketokonazol ile etkileşim potansiyeli değerlendirilmiştir. Donepezilin bu ilaçların farmakokinetiği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Diğer ilaçların donepezilin metabolizmasına olan etkileri

Alzheimer hastalığı olan hastalarda ölçülen plazma donepezil konsantrasyonlarının popülasyon farmakokinetik analizinde CYP2D6 inhibitörlerinin küçük bir etkisi tespit edilmiştir. Donepezil klerensi, 10 veya 23 mg bilinen CYP2D6 inhibitörü ile kombinasyonunun uygulandığı hastalarda yaklaşık %17 oranında azalmıştır. Bu sonuç, CYP2D6'nın donepezilin küçük bir metabolik yolu olduğu çıkarımıyla tutarlıdır.

Resmi farmakokinetik çalışmalar donepezil metabolizmasının, eşzamanlı olarak digoksin veya simetidin verilmesinden önemli ölçüde etkilenmediğini göstermiştir.

İn vitro çalışmada, donepezilin P-glikoprotein substratı olmadığı belirtilmiştir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla donepezilin etkileşimi

İlaç deplasman çalışmaları, bu yüksek derecede bağlanmış ilaç (%96) ve furosemid, digoksin ve varfarin gibi diğer ilaçlar arasında *in vitro* olarak gerçekleştirilmiştir. 0,3-10 mikrogram/mL konsantrasyonlarında donepezil, furosemidin (5 mikrogram/mL), digoksin (2 ng/mL) ve varfarinin (3 mikrogram/mL) insan albüminine bağlanmasını etkilememiştir. Benzer şekilde, donepezil hidroklorürün insan albüminine bağlanması furosemid, digoksin ve varfarin tarafından etkilenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Memantin farmakokinetiği 20 mg memantin hafif renal yetmezlik (kreatinin klerensi, Cl_{Kr} , > 50-80 mL/dakika) olan 8 deneğe, orta derecede renal yetmezlik (Cl_{Kr} 30-49 mL/dakika) olan 8 deneğe, şiddetli renal yetmezliği (Cl_{Kr} 5-29 mL/dakika) olan 7 deneğe ve renal bozukluğu olan deneklere yaş, kilo ve cinsiyet açısından mümkün olan en yakın şekilde eşleştirilen 8 sağlıklı deneğe (Cl_{Kr} >80 mL/dakika) oral uygulamasının ardından değerlendirilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ehys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile aynıdır. Dokümanın do... Tutarlama kodu: TS3K0RG83SHY3S3K0ZmXXRG83Z1A...

denekler ile karşılaştırıldığında, sırasıyla, %4, %60 ve %115 artmıştır. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü hafif, orta derecede ve şiddetli renal yetmezliği olan deneklerde, sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında, sırasıyla, %18, %41 ve %95 artmıştır.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 11 hastada ($Cl_{Kr} < 18 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$) yapılan bir çalışmada, donepezil klirensi, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 11 sağlıklı kişiden farklı değildi.

Karaciğer yetmezliği:

Memantin farmakokinetiği, 20 mg'lık tek oral dozlarının orta derecede hepatik yetmezliği (Child-Pugh Smfı B, skor 7-9) olan 8 deneğe ve hepatik yetmezliği olan deneklere yaş, cinsiyet ve kilo açısından mümkün olan en yakın şekilde eşleştirilen 8 sağlıklı deneğe uygulanmasının ardından değerlendirilmiştir. Memantin maruziyetinde, orta derecede hepatik yetmezliği olan deneklerde, sağlıklı deneklere kıyasla bir değişiklik görülmemiştir (C_{maks} ve EAA değerlerine göre). Ancak, terminal eliminasyon yarılanma ömrü, orta derecede hepatik yetmezliği olan deneklerde, sağlıklı deneklere kıyasla yaklaşık %16 artmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde, memantin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Stabil alkolik sirozlu 10 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, donepezilin klerensi, sağlıklı yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 10 kişiye göre %20 oranında azalmıştır.

Cinsiyet ve ırk:

Memantin 20 mg günlük çoklu doz uygulamasının ardından, dişilerde erkeklere göre yaklaşık %45 oranında daha yüksek maruziyet meydana gelmiştir, ancak vücut ağırlığı dikkate alındığında bir farklılık görülmemiştir.

Cinsiyet ve ırkın donepezilin etkinliğine olan etkilerini araştırmak için spesifik bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığı olan hastalarda ölçülen plazma donepezil konsantrasyonlarının retrospektif farmakokinetik analizi ve popülasyon farmakokinetik analizi, cinsiyet ve ırkın (Japon ve beyaz ırk) donepezil klerensinin önemli derecede etkilemediğine işaret etmektedir.

Yaş:

Memantin genç ve yaşlı deneklerdeki farmakokinetiği benzerdir.

Donepezil farmakokinetiğindeki yaşla ilişkili farklılıkları incelemek için resmi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizi, hastalarda donepezil klerensinin yaşla birlikte azaldığını göstermiştir. 65 yaşındakilerle karşılaştırıldığında, 90 yaşındaki bireylerin klerensinde %17 oranında azalma, 40 yaşındaki bireylerin klerensinde ise %33'lük bir artış vardır. Yaşın donepezil klerensi üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı sayılmayabilir.

Vücut Ağırlığı:

Vücut ağırlığı ve donepezil klerensi arasında ilişki bulunmaktadır. 50 kg'dan 110 kg'a kadar vücut ağırlığı aralığındaki klerens, 7,77 L/saat'ten 14,04 L/saat'e; 70 kg'lık bireyler için 10 L/saat değerine yükselmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Memantin

Farelerdeki 113 haftalık bir oral çalışmada, 40 mg/kg/gün'e (mg/m² bazında maksimum önerilen insan dozunun [MRHD] 7 katı) kadar olan dozlarda karsinojenite kanıtı yoktur. Ayrıca, 71 hafta 40 mg/kg/gün'e kadar ve ardından 128 hafta boyunca 20 mg/kg/gün olan dozlarda oral olarak doz uygulanan sıçanlarda (mg/m² bazında, MRHD'nin sırasıyla, 14 ve 7 katı) karsinojenite kanıtı yoktur.

Memantin *in vitro* *S. typhimurium* veya *E. coli* revers mutasyon analizinde, insan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal aberasyon testinde, sıçanlarda kromozom hasarı için *in vivo* sitogenetik analizde ve *in vivo* fare mikronükleus analizinde genotoksik potansiyel kanıtı elde edilmemiştir. Sonuçlar Çin hamsteri V79 hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* gen mutasyonu analizinde belirsiz olmuştur.

Dişilerde çiftleşmeden 14 gün öncesinden başlanarak gestasyon ve laktasyon boyunca, veya erkeklerde çiftleşmeden 60 gün önce başlanarak 18 mg/kg/gün'e (mg/m² bazında MRHD'nin 6 katı) kadar oral yoldan uygulanan sıçanlarda fertilitede veya üreme performansında bozukluk görülmemiştir.

Memantin, diğer NMDA reseptör antagonistleri uygulanan kemirgenlerde olduğu gibi sıçanlarda posterior singulat ve retrosplenial neokortekslerin kortikal tabakaları III ve IV'te multipolar ve piramidal hücrelerde nöronal lezyonları (vakuolizasyon ve nekroz) indüklemiştir. Lezyonlar memantin tek doz uygulamasından sonra gözlemlenmiştir. Sıçanlara 14 gün boyunca memantin günlük oral dozları verilen bir çalışmada, uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu MRHD'sinde mg/m² bazında yaklaşık olarak donepezilin dozunun yaklaşık 4 katında nöronal nekroz oluşumu gözlemlenmemiştir.

Donepezil

Farelerde yapılan 88 haftalık bir donepezil karsinojenisitesi çalışmasında, 180 mg/kg /gün'e kadar oral dozlarda (uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu MRHD'sinde mg/m² bazında yaklaşık olarak donepezilin dozunun yaklaşık 90 katı) veya farelerde 104 haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, 30 mg/kg/güne kadar oral dozlarda (uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu 'nin MRHD'sinde mg/m² bazında donepezilin dozunun yaklaşık 30 katı) donepezilin karsinojenik potansiyeli kanıtlanmamıştır.

Donepezil, genotoksisite deneylerinde (*in vitro* bakteriyel ters mutasyon, *in vitro* fare lenfoma, *in vitro* kromozomal aberasyon ve *in vivo* fare mikronükleus) negatif sonuç sergilemiştir.

Donepezil, 10 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda (uzatılmış salımlı memantin ile donepezil kombinasyonu MRHD'sinde mg/m² olarak donepezilin yaklaşık 10 kat dozu) çiftleşme öncesi ve sırasında erkek ve dişilere, implantasyon yoluyla dişilerde devamlı uygulanmıştır. Donepezil, sıçanlarda doğurganlık üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir.

Memantin ve donepezil

Bu belge 5970 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ehys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doküman kodu : TS3K0RG83SHY3S3K0Z.mxxRG83Z1AX

oral yoldan verilmesi, tek başına memantin ile karşılaştırıldığında, artmış nörodejenerasyonun insidansı, şiddeti ve dağılımı ile sonuçlanmıştır. Kombinasyonun etkisizlik düzeyi klinik olarak ilgili plazma memantin ve donepezil maruziyetleriyle ilişkili olmuştur.

Bu bulguların insanlar için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Povidon K30

Talk

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Mikrokristalin selüloz

Mısır nişastası

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum Stearat

Etil selüloz

Hipromelloz

Makrogol

Titanyum dioksit

Jelatin (sığır jelatini)

İndigo karmin alüminyum lak

Kinolin sarısı

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren Alu-Alu blister ve karton kutu ambalaj.

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

İlko İlaç San. ve Tic. A. Ş.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0RG83SHY3S3k0ZmxXRG83Z1Ax

Veysel Karani Mah. Colakoglu Sok.

No:10 / 34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Fax: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2020/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.04.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KULLANMA TALİMATI

DEZİRA COMBİ 10 mg/14 mg UZATILMIŞ SALIMLI SERT KAPSÜL

Ağız yoluyla alınır.

- **Etkin madde:** Her kapsül 9,12 mg donepezil eşdeğer 10 mg donepezil hidroklorür ve 11,63 mg memantine eşdeğer 14 mg memantin hidroklorür içerir.
- **Yardımcı maddeler:** Sukroz, povidon K30, talk, laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir), mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, koloidal silikon dioksit, magnezyum stearat, etil selüloz, hipromelloz, makrogol, titanyum dioksit, jelatin (sığır jelatini), indigo karmin alüminyum lak, kinolin sarısı.

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak size reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde bu ilacı kullandığınızı doktorunuza söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. **DEZİRA COMBİ nedir ve ne için kullanılır?**
2. **DEZİRA COMBİ'yi kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **DEZİRA COMBİ nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **DEZİRA COMBİ'nin saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. DEZİRA COMBİ nedir ve ne için kullanılır?

DEZİRA COMBİ, açık yeşil renkli opak kapsüller olup 28 kapsüllük ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

DEZİRA COMBİ, piperidin tipi geri dönüşümlü asetilkolinesteraz inhibitörü olan donepezil ve NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonistleri denilen bir ilaç grubuna dahil olan memantinin kombinasyonudur.

Günde 10 mg donepezil içeren ilaç tedavisi ile durumu stabilize edilen hastalarda, orta ve şiddetli Alzheimer tipi bunama belirtilerinin tedavisi için kullanılan bir ilaçtır.

2. DEZİRA COMBİ'yi kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

DEZİRA COMBİ'yi aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer;

- DEZİRA COMBİ'nin etkin maddeleri olan donepezil, memantin veya herhangi bir bileşenine (yardımcı maddeler listesine bakınız) aşırı duyarlıysanız (alerji).

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0RG83SHY3S3k0ZmxXRG83RG83

DEZİRA COMBİ'yi, aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Eğer,

- Kalp rahatsızlığınız (düzensiz, yavaş ya da hızlı kalp atışı) varsa,
- Astım ya da akciğer hastalığınız varsa,
- Nöbetler geçiriyorsanız,
- Mide ülseri geçmişiniz varsa ya da eş zamanlı steroid olmayan yangı giderici ilaçları (NSAİİ) kullanıyorsanız,
- Bulantı, kusma ve ishal gibi şikayetleriniz varsa,
- Mesane ile ilişkili hastalığınız veya böbrek rahatsızlığınız varsa,
- Karaciğer hastalığınız varsa,
- Diyetinizde değişiklik olduysa, asit giderici mide ilaçlarını aşırı miktarda kullandıysanız ya da ciddi idrar yolu enfeksiyonunuz veya ciddi böbrek hastalığınız (renal tübüler asidoz) mevcutsa (bu durumlar idrarınızın pH'sı yükseltebilir, bunun sonucunda ilacın yan etkilerin görülme olasılığı artabilir),
- Planlanmış diş, cerrahi ya da diğer tıbbi operasyonlarınız varsa, anestezi uygulanacaksa,
- Hamileyseniz veya hamile kalmayı planlıyorsanız, DEZİRA COMBİ'nin bebeğinize zarar verip vermeyeceği bilinmemektedir.
- Emziriyorsanız veya emzirmeyi planlıyorsanız, DEZİRA COMBİ'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. DEZİRA COMBİ kullanırken bebeğinizi beslemenin en uygun yolu konusunda doktorunuza danışınız.

Kullanmakta olduğunuz tüm reçeteli veya reçetesiz ilaçlar, vitaminler ve bitkisel gıda takviyeleri hakkında doktorunuzu bilgilendiriniz.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için gerekliyse lütfen doktorunuza danışınız.

DEZİRA COMBİ'nin yiyecek ve içecek ile kullanılması:

DEZİRA COMBİ yiyeceklerle birlikte ya da yiyeceksiz alınabilir. DEZİRA COMBİ kapsüller bütün olarak alınabilir veya açılabilir, elma püresi üzerine serpilir ve çiğnenmeden yutulur. DEZİRA COMBİ kapsülün tüm içeriği tüketilmelidir; doz bölünmemelidir.

Elma püresi üzerine açıldığında ve serpiştirildiğinde, DEZİRA COMBİ kapsüller bütün yutulmalıdır. DEZİRA COMBİ kapsüller bölünmemeli, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. DEZİRA COMBİ alkol ile birlikte alınmamalıdır, alkol ilacın etkisini değiştirebilir.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Hamilelik döneminde DEZİRA COMBİ kullanımı hakkında yeterli çalışma olmadığından, DEZİRA COMBİ mutlak bir şekilde gerekli olmadıkça gebelik döneminde, gebe olma ihtimali durumunda veya gebelik planlanıyorsa kullanılmamalıdır.

Bu ilacı kullanmanız gerekip gerekmediğine doktorunuz karar verecektir.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Anne sütüne atılım konusunda veri bulunmamakla birlikte, DEZİRA COMBİ gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Araç ve makine kullanımı

Alzheimer rahatsızlığı, araç kullanma performansında bozulmaya sebep olabilir veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir.

Ayrıca DEZİRA COMBİ halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. Eğer bu etkilerden herhangi biri gerçekleşirse, araç ve makine kullanılmaması gerekir.

DEZİRA COMBİ, hafif veya orta düzeyde araç ve makine kullanma kabiliyetini azaltabilir.

DEZİRA COMBİ'nin içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

DEZİRA COMBİ laktoz ve sukroz içerir. Eğer daha önce doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

Eğer aşağıdaki ilaçlardan herhangi birini kullanıyorsanız, yakın bir zamanda kullandıysanız veya kullanmaya başlama ihtimaliniz varsa doktorunuza veya eczacınıza bildirin. Bu ilaçlara sizin eczaneden aldığınız ama doktorunuzun size reçete yazmadığı ilaçlar da dahildir. Bu durum DEZİRA COMBİ kullanmaya devam ettiğiniz sürece alacağınız tüm ilaçlar için geçerlidir. Bu ilaçların kullanımı ilerde DEZİRA COMBİ'nin etkilerini daha güçlü veya daha zayıf yapabilir ve dozlarının doktorunuz tarafından ayarlanması gerekebilir.

Özellikle aşağıda listelenmiş türde ilaçlar kullanıyorsanız bunları doktorunuza söylemeniz büyük önem taşımaktadır:

- Alzheimer ve Parkinson hastalığında kullanılan diğer ilaçlar (asetilkolinesteraz inhibitörleri) örn. galantamin, rivastigmin,
- Artrit tedavisinde kullanılan ağrı kesici ilaçlar örn. aspirin; ibuprofen veya diklofenak sodium gibi steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NASİDs),
- Antikolinergik ilaçlar (genel olarak hareket bozukluklarını veya barsak kramplarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlar) örn. tolterodin,
- Antibiyotikler (örn, eritromisin, rifampisin),
- Antifungal (mantar tedavisinde kullanılan) ilaçlar örn. ketokonazol,
- Antidepresanlar örn. fluoksetin,
- Antikonvülzanlar (nöbetleri önlemek ve hafifletmek için kullanılan ilaçlar, örn. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
- Kalp rahatsızlığı tedavisinde kullanılan ilaçlar örn, kinidin, prokainamid, beta-blokörler (propranolol, atenolol),
- Kas gevşetici ilaçlar örn, diazepam, süksinilkolin, baklofen, dantrolen
- Genel anestezipler,

- Sodyum bikarbonat, karbonik anhidraz inhibitörleri (bu gruba bazı idrar söktürücü ilaçlar dahildir) gibi idrarın pH'ı artıran (idrarı bazikleştiren) ilaçlar,
- DEZİRA COMBİ'nin içeriğinde yer alan memantin dışındaki NMDA (N-metil-D-aspartat) antagonistleri sınıfında yer alan diğer ilaçlar (örn, amantadin (Parkinson ve viral hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç), dekstrometorfan (soğuk algınlığı, öksürük ve nezle tedavisinde kullanılan ilaç), ketamin (narkoz için kullanılan ilaç)),
- Kortikosteroidler (örn, deksametazon (serebral ödem tedavisinde kullanılan ilaç)),
- Kolinerjik agonistler (örn, betanekol gibi kas kasılmasını artıran ilaçlar),
- Hidroklorotiyazit, triamteren (veya hidroklorotiyazitli herhangi bir kombinasyon, idrar söktürücü),
- Simetidin, ranitidin (ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar),
- Nikotin (sigara bıraktırma preparatlarının içeriğinde bulunur),
- Kinin (sıtma tedavisinde kullanılan ilaç),
- Barbitüratlar (uyku sorunu yaşayan kişilerde kullanılır),
- Dopaminerjik agonistler (L-dopa, bromokriptin gibi),
- Nöroleptikler (mental hastalıkların tedavisinde kullanılır),
- Oral antikoagulanlar (kanın pıhtılaşmasını önleyen ilaçlar) (K vitamini antagonistleri, kumarinler; örn. dikumarol, varfarin),
- Bitkisel ilaçlar gibi reçetesiz alınabilen ilaçlar.

Eğer hastaneye giderseniz doktorunuza DEZİRA COMBİ kullandığınızı söyleyiniz.

Eğer genel anestezi almanızı gerektirecek cerrahi bir operasyon geçirecekseniz, doktorunuza ve anestezi uzmanına DEZİRA COMBİ kullandığınızı mutlaka söyleyiniz. Bu ilaç almanız gereken anestezi miktarını etkileyebilir.

DEZİRA COMBİ böbrek yetmezliği veya hafif- orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Eğer böbrek veya karaciğer rahatsızlığınız varsa doktorunuza söyleyiniz. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastaların DEZİRA COMBİ kullanması önerilmez.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. DEZİRA COMBİ nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

DEZİRA COMBİ'nin günlük önerilen dozu; 10 mg/28 mg'dir.

Memantin tedavisi ile stabil olmayan sadece donepezil tedavisi ile stabil hastalarda

Sadece 10 mg donepezil tedavisi alan hastalar için; önerilen başlangıç dozu 10 mg / 7 mg'dır. Günde bir kez akşamları alınız. Bu doz, önerilen 10 mg/ 28 mg idame dozuna 7 mg'lik artışlarla çıkartılmalıdır. Doz artışları için önerilen zaman aralığı minimum 1 haftadır.

Hem donepezil hem de memantin tedavisi ile stabil hastalarda

Hem donepezil (günde 10 mg) hem de memantin (günde 2 kez 10 mg ya da günde bir kez 28 mg uzatılmış salım) tedavisi ile stabil hastalarda, DEZİRA COMBİ 10/28 mg tedavisine geçilebilmektedir.

Günde bir kez akşamları alınız.

İlacınızı ne zaman ve nasıl kullanacağınız konusunda, doktorunuzun talimatlarını izleyiniz. Doktorunuz önermedikçe ilacınızın dozunu kendiniz değiştirmeyiniz veya tedaviyi kesmeyiniz.

Uygulama yolu ve metodu:

DEZİRA COMBİ yiyeceklerle birlikte ya da yiyeceksiz alınabilir. DEZİRA COMBİ kapsüller bütün olarak alınabilir veya açılabilir, elma püresi üzerine serpilir ve çiğnenmeden yutulur. DEZİRA COMBİ kapsülün tüm içeriği tüketilmelidir; doz bölünmemelidir.

Elma püresi üzerine açıldığında ve serpiştirildiğinde, DEZİRA COMBİ kapsüller bütün yutulmalıdır. DEZİRA COMBİ kapsüller bölünmemeli, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Değişik yaş grupları:

Çocuklarda kullanımı:

DEZİRA COMBİ'nin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Yaşlılarda kullanımı:

Yaşlılarda kullanımı, uygulama yolu ve metodu bölümünde anlatıldığı gibidir (Bkz.Bölüm 3-Uygulama yolu ve metodu).

Özel kullanım durumları:

Böbrek yetmezliği:

Eğer ağır böbrek yetmezliğiniz varsa, doktorunuz durumunuza uygun bir doza karar verecektir. Hafif- orta böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddetli karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. Ağır karaciğer yetmezliğine ilişkin veri mevcut değildir. Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Eğer DEZİRA COMBİ'nin etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla DEZİRA COMBİ kullandıysanız:

DEZİRA COMBİ'den kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

Eğer size önerilen dozdan fazlasını aldıysanız hemen bir hastanenin acil bölümüyle temasa

Memantin ile doz aşımı durumunda görülebilecek semptomlar şunlardır: Ajitasyon (gerginlik hissi), asteni (bitkinlik), bradikardi (kalp atım hızının yavaşlaması), konfüzyon (kafa karışıklığı), koma, psikoz (psikolojik bozukluk), huzursuzluk, hareketlerde yavaşlama, somnolans (uyku hali), uyuşukluk, denge bozuklukları, görsel halüsinasyonlar, vertigo (kendinizin veya çevrenizdeki nesnelere döndüğünü hissetme), kusma ve güçsüzlüktür.

Donepezil ile doz aşımı durumunda görülebilecek semptomlar şunlardır: şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon (kan basıncının/ tansiyonun düşmesi), solunum güçlüğü, kollaps (fiziksel depresyon durumu) ve konvülsiyonlarla (nöbet) tanınan kolinerjik kriz.

DEZİRA COMBİ kullanmayı unutursanız

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

Eğer DEZİRA COMBİ kullanmayı unutursanız bir sonraki dozunuzu zamanında alınız.

DEZİRA COMBİ ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler

Doktorunuz size söylemediği sürece DEZİRA COMBİ almayı bırakmayınız.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi DEZİRA COMBİ'nin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Aşağıdakilerden biri olursa DEZİRA COMBİ'yi kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

- Yaygın cilt döküntüleri ile birlikte bütün vücutta alerjik reaksiyonlar (aşırı duyarlılık reaksiyonları);
- Dudak, göz ya da dilde ani başlangıçlı şişlik ve ani nefes darlığı (anjioödem).

Bunların hepsi çok ciddi yan etkilerdir.

Eğer bunlardan biri sizde mevcut ise, sizin DEZİRA COMBİ'ye karşı ciddi alerjiniz var demektir. Acil tıbbi müdahaleye veya hastaneye yatırılmanıza gerek olabilir.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

- Anestezi uygulanmasından dolayı görülen kas rahatsızlıkları,
- Kalp atımında yavaşlama ve bayılma (Kalp rahatsızlığı olan kişilerde daha sık görülür),
- Mide asidi salgılanmasının artması (Bu durum, özellikle DEZİRA COMBİ alırken ülser ve kanama olasılığını artırır. Risk, ülseri olan veya aspirin veya diğer NSAID'leri kullanan hastalar için daha yüksektir.),
- Bulantı ve kusma,
- İdrarı yapmada zorluk,
- Nöbetler,
- Astım veya diğer akciğer hastalığı olan kişilerde akciğer problemlerinin kötüleşmesi.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın :10 hastanın en az birinde görülebilir.

Yaygın :10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan :100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek :1000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Çok seyrek :10.000 hastanın birinden az görülebilir.

Bilinmiyor :Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Memantin

Yaygın

- Baş ağrısı
- Uyku hali
- Kabızlık
- Karaciğer fonksiyon testi değerlerinde yükselme
- Baş dönmesi
- Denge problemleri
- Nefes darlığı
- Hipertansiyon (kan basıncının yükselmesi)
- İlaça karşı aşırıduyarlılık

Yaygın olmayan:

- Yorgunluk
- Mantar enfeksiyonları
- Kafa karışıklığı
- Halüsinasyon
- Kusma
- Anormal yürüyüş
- Kalbin durması
- Venöz kanın pıhtılaşması (tromboz, tromboemboli)

Çok seyrek:

- Nöbet

Bilinmiyor:

- Pankreatit (pankreas iltihabı)
- Hepatit (karaciğer iltihabı)
- Psikotik reaksiyonlar

Alzheimer hastalığı, depresyon, intihara meyilli düşünme ve intiharla ilişkilendirilmiştir. Memantin hidroklorür ile tedavi edilen hastalarda bu vakalar bildirilmiştir.

Donepezil

Ciddi yan etkiler:

Aşağıda bahsedilen ciddi yan etkilerden herhangi birini deneyimlemeniz durumunda derhal doktorunuzu bilgilendiriniz. Acil tıbbi müdahaleye ihtiyacınız olabilir.

- Karaciğer hasarı örn. hepatit. Hepatit belirtileri: Mide bulantısı veya kusma, iştahsızlık, genel olarak iyi hissetmeme, ateş, cildin ve gözlerin kaşınması ve sararması, koyu renkli idrar (1.000 kişiden birinde görülebilir).
- Mide veya duodenum ülseri. Ülser belirtileri: Göbekte deliği ve göğüs kemiği arasında hissedilen mide yanması ve rahatsızlığı (hazımsızlık) (100 kişiden birinde görülebilir).
- Mide veya bağırsak kanaması. Bu durum siyah katran gibi dışkı yapmanıza ya da rektumdan görülebilir bir şekilde kan gelmesine yol açabilir (100 kişiden birinde görülebilir).
- Nöbetler veya konvülsiyonlar (100 kişiden birinde görülebilir).
- Kas katılığı ile görülen ateş, terleme veya bilinç düzeyinde azalma (“Nöroleptik malign sendrom” olarak bilinir) (10.000 kişiden birinde görülebilir).
- Kaslarda güçsüzlük, hassasiyet veya ağrı ve özellikle de aynı anda görülen iyi hissetmeme, yüksek ateş veya koyu renkli idrar. Yaşamı tehdit edici ve böbrek sorunlarına yol açabilecek bu durumlar anormal kas yıkımı dolayısıyla ortaya çıkabilir (rabdomiyaliz olarak bilinen bir durum) (10.000 kişiden birinde görülebilir).

Diğer yan etkiler:

Çok yaygın:

- İshal
- Baş ağrısı

Yaygın:

- Kas krampları
- Yorgunluk
- Uyumada güçlük (insomni)
- Nezle
- Halüsinasyonlar (gerçekte olmayan şeyleri görme veya işitme)
- Kabuslar dahil olağan dışı rüyalar
- Gerginlik
- Agresif davranışlar
- Bayılma
- Baş dönmesi
- Midede rahatsızlık hissi
- Ciltte kızarıklık
- İdrar çıkışında kontrolsüzlük
- Ağrı
- Kazalar (hastalar düşmelere ve kazara incinmelere daha yatkın hale gelebilir).

Yaygın olmayan:

- Yavaş kalp atımı
- Fazla tükürük salgılanması

Nadir:

- Kaslarda katılık
- Uzuvarların ve özellikle yüz ve dilin kontrolsüz hareketi veya titremesi

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması:

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. DEZİRA COMBİ'nin saklanması

DEZİRA COMBİ'yi çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra DEZİRA COMBİ'yi kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz DEZİRA COMBİ'yi kullanmayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Ruhsat sahibi:

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.
No: 10 /34885 Sancaktepe/ İstanbul
Telefon No: 0216 564 80 00

Üretim yeri:

İlko İlaç San. ve Ticaret A.Ş.
3.Organize Sanayi Bölgesi Kuddusi Cad.
23. Sok. No: 1 Selçuklu/ Konya

Bu kullanma talimatı 01.04.2020 tarihinde onaylanmıştır.