

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALPEZİL 90/10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

İdebenon	90 mg
Donepezil hidroklorür	10 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	281,00 mg
Kroskarmelloz sodyum	15,00 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

SALPEZİL hafif ve orta şiddette Alzheimer tipi demansın tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler / Yaşlılar: SALPEZİL'in önerilen günlük dozu 1 tablettir.

İdebenonun yetişkinler için önerilen dozu genellikle 90 mg/gün'dür. Donepezil hidroklorür için 10 mg/gün'ün üstündeki dozlar klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Tedaviye ara verilmesi durumunda SALPEZİL'in yararlı etkilerinde tedrici bir azalma görülür. Donepezil tedavisinin aniden kesilmesinden sonra görülen herhangi bir "rebound" etki veya geri çekilme etkisi ile karşılaşılmamıştır.

**Uygulama şekli:**

Oral olarak, günde tek doz kullanım içindir.

SALPEZİL gece yatmadan hemen önce tok karnına, yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır.

Tabletler kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir.

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

Donepezil hidroklorürün klerensi, böbrek bozukluğu durumundan etkilenmemektedir.

İdebenon ile orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, inaktif metabolitlerin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir.

Bu nedenle; hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda SALPEZİL dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda idebenonun kullanımına ilişkin veri bulunmadığı için, bu hastalarda SALPEZİL kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

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

İdebenon ile hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, inaktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Bu nedenle; hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda SALPEZİL dikkatli kullanılmalıdır. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda SALPEZİL kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

SALPEZİL' in 18 yaş altı çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

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

### 4.3 Kontrendikasyonlar

SALPEZİL;

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

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

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İdebenon:

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

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

Hematoloji

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

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

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

### Hepatik/Biliyer/Pankreatik

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

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

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

### Renal

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

### İzlem ve Laboratuar testleri

#### Tam kan hücre sayımı

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

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

#### Karaciğer fonksiyon testleri

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

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

#### Donepezil HCl:

Tedavi, Alzheimer tipi demans tanısını koymakta ve hastalığı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul görmüş yönergeler (örn. DSM IV, ICD 10) göre konulmalıdır. Donepezil tedavisi, sadece hastanın ilaç alımını düzenli kontrol edebilecek sorumlu bir kişi (hasta yakını, bakıcı v.b.) olduğu zaman başlatılmalıdır. Unutulmamalıdır ki kişilerin donepezile verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez. 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.

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

#### Anestezi:

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

#### Kardiyovasküler Durumlar:

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

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

#### Gastrointestinal Durumlar:

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

#### Genitoüriner Sistem:

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

Santral Sinir Sistemi:

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

Pulmoner Sistem:

Kolinomimetik etkilerine bağlı olarak kolinesteraz inhibitörleri, astım veya obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Vasküler Demans Klinik Araştırmalarında Mortalite:

Muhtemel veya olası vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağlayan bireylerin incelendiği 6 ay süreli 3 klinik çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalarda NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasküler sebeplerden kaynaklanan hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalığı olan hastaları çalışmanın dışında bırakmak üzere tasarlanmıştır. Birinci çalışmada ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür ile 2/198 (%1,0), 10 mg donepezil hidroklorür ile 5/206 (%2,4) ve plasebo ile 7/199 (%3,5) olarak bulunmuştur. İkinci çalışmada ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür ile 4/208 (%1,9), 10 mg donepezil hidroklorür ile 3/215 (%1,4) ve plasebo ile 1/193 (%0,5) olarak bulunmuştur. Üçüncü çalışmada ölüm oranları 5 mg donepezil hidroklorür ile 11/648 (%1,7) ve plasebo ile 0/326 (%0) olarak bulunmuştur. Bu üç VaD çalışmasındaki mortalite oranları verileri birleştirildiğinde, donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı (%1,7) sayısal değer olarak plasebo grubundaki mortalite oranından (%1,1) yüksektir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Donepezil hidroklorür ya da plasebo kullanan hastalardaki mortalitenin çeşitli vasküler kaynaklı sebepleri olduğu belirlenmiştir ki, bu alta yatan vasküler hastalıkları olan yaşlı popülasyon için beklenen bir sonuçtur.

Ölümcül olan ya da olmayan vasküler olayların analizi, donepezil hidroklorür grubunda plaseboya kıyasla görülme sıklığında bir fark göstermemiştir.

Alzheimer hastalığı çalışmaları birleştirildiğinde (n=4146) ve bu çalışmalar vasküler demansı da kapsayan diğer demans çalışmalarının havuzunda birleştirildiğinde (n=6888), plasebo grubundaki

mortalite sıklığının rakamsal olarak donepezil hidroklorür grubundaki mortalite sıklığını aştığı görülmüştür.

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

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

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

Laktoz uyarısı

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

Sodyum uyarısı

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İdebenon:

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

- Amitriptilin ile yapılan klinik çalışmada, tek doz 75 mg/gün amitriptilin ile ya tek doz 120 mg/gün idebenon ya da günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında, anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Fluvoksamin ile yapılan klinik çalışmada, tek doz 100 mg/gün fluvoksamin ile ya tek doz 120 mg/gün idebenon ya da günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında, anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

- Lityum ile yapılan klinik çalışmada, günde tek doz 2252 mg'a kadar lityum ile ya tek doz 120 mg/gün idebenon ya da günde 3 kez uygulanan 120 mg idebenon arasında, anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.
- Donepezil ile yapılan klinik çalışmada, 14 gün boyunca günde 1 kez uygulanan 5 mg donepezil ile günde 3 kez uygulanan 360 mg (1080 mg) idebenon arasında, anlamlı bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

#### Donepezil HCl:

Donepezil hidroklorür ile diğer kolinesteraz inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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

L-Dopa/karbidopa ile optimum tedaviyi alan Parkinsonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, 21 gün süresince donepezil hidroklorür uygulanması L-Dopa veya karbidopa kan seviyelerinde hiçbir etki oluşturmamıştır. Bu çalışmada, motor aktivitede herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir. *In vitro* çalışmalar donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 ailesinden CYP3A4 ve daha az olarak da CYP2D6'nın rol aldığını göstermiştir. *In vitro* ilaç etkileşim çalışmaları, CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ve CYP2D6 inhibitörü olan kinidinin, donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini göstermektedir. Bu sebeple, bu ve diğer CYP3A4 inhibitörleri (itrakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ketokonazol ortalama donepezil konsantrasyonlarını % 30 oranında arttırmıştır. Bu yükselmeler, ketokonazolün CYP3A4 sistemini paylaşan diğer ajanlar üzerinde oluşturduğu artıştan daha azdır ve klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir. 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-bloker ajanlar gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavilerle sinerjistik aktivite potansiyeli de bulunmaktadır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

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

### **Gebelik dönemi**

İnsanlara verilen dozun yaklaşık 80 katını bulan donepezil dozlarıyla 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 ilaç 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. SALPEZİL kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Donepezil hidroklorürün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekte olup, emziren kadınlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. İdebenonun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemekle birlikte; hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, idebenonun anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Emziren kadınlar SALPEZİL kullanmamalıdır.

## Üreme yeteneği/Fertilite

Donepezil hidroklorürün, sıçanlarda fertilite üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir.

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

## 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 donepezil özellikle başlangıçta yorgunluk, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir; idebenonun ise araç ve makine kullanımı üzerine etkileri bilinmemektedir. Tedaviyi uygulayan hekim, SALPEZİL tedavisi alan hastaların araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetini düzenli olarak değerlendirmelidir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

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

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık	
		İdebenon	Donepezil HCl
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Soğuk algınlığı		Yaygın
	Gastroenterit	Bilinmiyor	
	İnfluenza	Bilinmiyor	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eritrositopeni	Bilinmiyor	
	Lökositopeni	Bilinmiyor	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor	
	Hipersensitivite	Bilinmiyor	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Bilinmiyor	Yaygın

<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>	Poriomani	Bilinmiyor	
	Deliryum	Bilinmiyor	
	Ajitasyon	Bilinmiyor	Yaygın**
	Halüsinasyon	Bilinmiyor	Yaygın**
	Agresif davranışlar		Yaygın**
	Anormal rüyalar		Yaygın
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Tremor	Bilinmiyor	
	Konvülsiyon	Bilinmiyor	
	Nöbet		Yaygın olmayan*
	Hiperkinezi, yerinde duramama	Bilinmiyor	
	Baş ağrısı	Bilinmiyor	
	Baş dönmesi	Bilinmiyor	
	İnsomnia	Bilinmiyor	Yaygın
	Sersemlik	Bilinmiyor	Yaygın
	Senkop	Bilinmiyor	Yaygın*
	Ekstrapiramidal semptomlar		Seyrek
	Nöroleptik Malign Sendrom		Çok seyrek
	Dikkat eksikliği	Bilinmiyor	
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Bradikardi		Yaygın olmayan
	Sinoatrial blok, atrioventriküler blok		Seyrek
	Anjina pektoris	Bilinmiyor	
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Dispne	Bilinmiyor	

<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Bulantı	Bilinmiyor	Çok yaygın
	Epigastralji	Bilinmiyor	
	Abdominal rahatsızlık		Yaygın
	Diyare	Bilinmiyor	Çok yaygın
	Kusma	Bilinmiyor	Yaygın
	Gastrointestinal kanama		Yaygın olmayan
	Gastrik ve duodenal ülser		Yaygın olmayan
	Konstipasyon	Bilinmiyor	
	Dispepsi	Bilinmiyor	
	Reflü özofajit	Bilinmiyor	
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>	Karaciğer enzim seviyelerinde yükselme [AST (aspartat transimaz), ALT (alanin transaminaz), GGT (gama glutamat transaminaz), serum albümin ve LDH (laktat dehidrogenaz)]	Bilinmiyor	
	Hepatiti de içeren karaciğer disfonksiyonu		Seyrek***
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>	Döküntü		Yaygın
	Kaşıntı		Yaygın
<b>Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas krampları		Yaygın
	Miyalji	Bilinmiyor	
	Göğüs ağrısı	Bilinmiyor	
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>	Böbrek yetmezliği	Bilinmiyor	
	Üriner inkontinans		Yaygın

	Kromatüri	Bilinmiyor	
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Huzursuzluk	Bilinmiyor	
	Kolesterol ve trigliserit seviyelerinde yükselme	Bilinmiyor	
	Baş ağrısı		Çok yaygın
	Ağrı		Yaygın
	Bitkinlik, yorgunluk		Yaygın
<b>Araştırmalar</b>	Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyonlarında hafif yükselmeler		Yaygın olmayan
	Beyaz kan hücrelerinde azalma	Bilinmiyor	
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>	Kazalar		Yaygın

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

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

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

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

<sup>2</sup> Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

### **Pazarlama sonrası veriler**

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

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

Seyrek olarak kromatüri ve BUN artışı rapor edilmiştir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İdebenon:

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

Donepezil HCl:

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

Doz aşımının semptomları/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 atılmayacağı bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler

ATC kodu: N06BX13 (İdebenon) ve N06DA02 (Donepezil HCl)

İdebenon:

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

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

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

Hafif ila orta şiddetli vasküler kökenli mental bozukluğu olan 108 yaşlı hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada hastalar 120 gün boyunca, günde 2 kez 45 mg oral idebenon tedavisi almışlardır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede,

idebenonun multipl infarktlı demans tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Hafıza, dikkat ve bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmeleri gösteren testlerde, plaseboya göre idebenon tedavisiyle, anlamlı oranda düzelmiş skorlar elde edilmiştir. İlacın iyi tolere edildiği ve multipl infarktlı demansı olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviden önce veya sonra, hastaların laboratuvar değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Donepezil HCl:

Donepezil hidroklorür, beyinde predominant kolinesteraz olan asetilkolinesterazın selektif ve geri dönüşlü (tersinir) bir inhibitörüdür. Donepezil hidroklorür, esas olarak merkezi sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirilkolinesteraza kıyasla bu enzimin *in vitro* olarak 1000 kat daha güçlü bir inhibitörüdür.

Klinik çalışmalar

Hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı:

Alzheimer tipi demanslı hastaların katıldığı klinik çalışmalarda 5 mg veya 10 mg'lık donepezil hidroklorürün günde tek doz olarak alınması, dozu takiben yapılan ölçümlerde sırasıyla %63,6 ve %77,3'lük 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 ölçer), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası (CDR - sosyal ortamlardaki, evdeki, hobilerindeki ve kişisel bakımdaki becerileri ölçer).

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



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

CIBIC+'da kötüleşme olmaması

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

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

\*  $p<0.05$  , \*\*  $p<0.01$

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

İdebenon

#### Emilim:

İdebenon, oral uygulamanın ardından gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir. Sağlıklı gönüllülere 30-180 mg tek doz uygulanmasının ardından, 0.9-2.1 saat içerisinde 327-1957  $\mu\text{g/L}$  maksimum plazma konsantrasyonlarına ( $C_{\text{maks}}$ ) ulaşır. İdebenon dozu 30 ile 180 mg aralığında arttırıldığında, plazma konsantrasyonları da doğrusal olarak artar. Sağlıklı gönüllülerde idebenonun tekrarlı doz uygulamasının ardından (10 gün boyunca günde 2 kez 45 mg ya da 7 gün boyunca günde 3 kez 30-120 mg) ölçülen  $C_{\text{maks}}$  değerleri (369-1896  $\mu\text{g/L}$  aralığında) ile tek doz uygulanmasının ardından ölçülen değerler arasında, anlamlı bir fark yoktur. Bu da, tekrarlı doz uygulaması boyunca kayda değer ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir.

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

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon, yan zincirin oksidatif kısılmasıyla ve kinon halkasının redüksiyonunun ardından sülfatlara ve glukuronidlere konjugasyonu aracılığıyla meydana gelir. İdebenon, konjuge idebenon ve faz I metabolitleri (QS10, QS6 ve QS4; okside hidroksidesil yan zinciriyle) ve bunlara benzer faz II metabolitlerinin (glukuronidler ve süfatlar) meydana gelmesi ile sonuçlanan yüksek bir ilk geçiş metabolizması gösterir. Plazmadaki ana metabolitler, konjuge idebenon ve konjuge QS4'tür.

*In vitro* etkileşim çalışmalarında idebenonun 2,4 µM'lık IC<sub>50</sub> konsantrasyonu ile, sitokrom P450 2C19'u yarışmalı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte bir klinik etkileşim çalışmasında, CYP 2C19'un bir substratı olan amitriptilinin düzeylerinde klinik ile ilgili etkiler gözlenmemiştir.

### Eliminasyon:

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

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

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

## Donepezil HCl

### Emilim:

Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve 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 başladıktan 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, C<sup>14</sup>-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. <sup>14</sup>C- 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 glukuronid konjugatı (%3) belirlenmiştir.

### Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 70 saattir. Alınan donepezil hidroklorür dozunun yaklaşık %57'si idrardan atılırken (%17'si değişmemiş donepezildir), %14,5'i dışkı ile atılmış olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahin esas atılım yolları olduğunu göstermektedir. Donepezil

hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dolaşıma girdiğini gösterecek bir kanıt bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

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

Hafif ya da orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, donepezilin kararlı durum konsantrasyonunda artış gözlenmiştir; EAA ortalamasında %48, C<sub>maks</sub> ortalamasında %39 (Bkz. Bölüm 4.2).

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

İdebenon:

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

Donepezil HCl:

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

Mutajenite: Donepezil, bakteri ve memeli hücresi mutasyon analizlerinde 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 8 katı) dozuna kadar olan dozlarda sıçanlardaki doğurganlık üzerinde, çiftleşme dönemi siklusunun hafifçe uzaması dışında hiçbir etki 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).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksipropil metilselüloz

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 white

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- Talk
- Polietilen glikol
- Lesitin (soya) (E322)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 ve 84 film kaplı tablet, PVC/PVDC/Aluminyum Folyo ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

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

2014/274

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**