

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GİNKOREM 10/80 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Donepezil hidroklorür	10,00 mg
Ginkgo biloba kuru ekstresi	80,00 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420)	30,00 mg
Sodyum bikarbonat	445,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Kahverengimsi, yuvarlak, düz yüzeyli efervesan tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GİNKOREM, hafif ve orta şiddetli Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

Yetişkinler/Yaşlılar: Tedaviye 5/80 mg (günde tek doz) ile başlanır. GİNKOREM akşamları yatmadan hemen önce oral olarak alınmalıdır. Tedaviye verilecek en erken klinik cevapların alınması ve GİNKOREM'in kararlı hal konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için 5/80 mg/gün'lük doza en az 4–6 hafta süreyle devam edilmelidir. 5/80 mg/gün dozu ile 4–6 hafta devam ettirilen tedavinin ardından hastanın donepezil hidroklorür ihtiyacına göre GİNKOREM dozu 10/80 mg/gün'e (günde tek doz) çıkarılabilir. Donepezil hidroklorür için önerilen en yüksek günlük doz

10 mg'dır. Donepezil hidroklorürün günlük 10 mg üzerindeki dozları klinik çalışmalarda araştırılmamıştır.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

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

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği donepezil hidroklorür klerensini etkilemediği için böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

GİNKOREM'in içeriğindeki donepezil hidroklorürün çocuklardaki etkililik ve güvenliliği ortaya konulmadığından, GİNKOREM'in çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Aslen GİNKOREM'in içeriğindeki donepezil hidroklorürün farmakokinetiğinin yaş ile olan ilişkisini incelemek amacıyla bir çalışma yapılmamıştır. Ancak donepezil hidroklorürün tedavi süresince Alzheimer'lı yaşlı hastalarda takip edilen ortalama plazma konsantrasyonları genç sağlıklı gönüllülerde görülen ile karşılaştırılabilir durumdadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GİNKOREM, donepezil hidroklorüre, ginkgo bilobaya ya da içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Donepezil HCl

Tedavi, Alzheimer tipi demans tanısı koymakta ve hastalığı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul edilen yönergeler (örnek, DSM IV, ICD 10) göre konulmalıdır. Donepezil tedavisi, sadece hastanın ilaç alımını düzenli kontrol edebilecek sorumlu bir kişi (hasta yakını, bakıcı, v.b.) olduğu zaman başlatılmalıdır. Hasta ilaçtan terapötik fayda sağladığı müddetçe, tedavi devam etmelidir. Bu sebeple, donepezilin klinik avantajları belli sürelerle tekrar değerlendirilmelidir. Terapötik etkinin varlığına dair kanıt kalmadığı zaman ilacın kesilmesine karar verilmelidir. Kişilerin donepezile verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez.

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

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

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

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

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 belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir. Bununla birlikte donepezil hidroklorürün plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artış gösterilmemiştir.

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

Santral sinir sistemi: Nöbetler: Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli taşıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, nöbetler Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir. Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileri indüklemeye veya artırma 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: Yüksek ihtimalli veya olası vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağlayan bireylerin incelendiği 6 ay süreli 3 klinik çalışma yürütülmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasküler sebeplerden kaynaklanan hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalığı olan hastaları çalışmanın dışında bırakmak üzere tasarlanmıştır.

Bu üç VaD çalışmasındaki mortalite oranları verileri birleştirildiğinde donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı (%1.7) sayısal değer olarak plasebo grubundaki mortalite oranından (%1.1) yüksektir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

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

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

Alzheimer hastalığı çalışmaları birleştirildiğinde (n=4146) ve bu çalışmalar vasküler demansı da kapsayan diğer demans çalışmalarıyla birleştirildiğinde (n=6888) plasebo grubundaki mortalite sıklığının rakamsal olarak donepezil hidroklorür grubundaki mortalite sıklığını aştığı görülmüştür.

Ginkgo Biloba

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

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

Postoperatif kanama riskini artırabileceğinden dolayı, herhangi bir cerrahi girişim öncesinde ginkgo biloba kullanımına ara verilmelidir.

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

Herhangi bir konvülsif nöbet öyküsü olanlarda veya söz konusu nöbetlerin eşliğini düşürmek için ilaç alanlarda ginkgo biloba kullanılmamalıdır.

Beyin fonksiyonlarının kullanımı için tedaviye başladıktan 3 ay sonra hastanın durumu tekrar değerlendirilmelidir.

Sodyum için uyarı

Bu tıbbi ürün her dozunda 5.3 mmol (121.8 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol için uyarı

Her bir GİNKOREM 10/80 mg efervesan tablet sorbitol (E420) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Donepezil HCl

Donepezil hidroklorür ile diğer kolinesretaz inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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

L-Dopa/karbidopa ile optimum tedaviyi alan Parkinsonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, 21 gün süresince donepezil hidroklorür uygulanması L-Dopa veya karbidopa kan seviyelerinde hiçbir etki oluşturmamıştır. Bu çalışmada motor aktivitede hiçbir etki görülmemiştir. *In vitro* çalışmalar donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 izoenzim CYP3A4 ve daha az olarak da

izoenzim CYP2D6'nın rol aldığını göstermiştir. *In vitro* ilaç etkileşim çalışmaları, CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ve CYP2D6 inhibitörü olan kinidinin, donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini gösterir. Bu sebeple, bu ve diğer CYP3A4 inhibitörleri (itakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ketokonazol ortalama donepezil konsantrasyonlarını % 30 oranında artırmıştır. Bu yükselmeler, ketokonazolün CYP3A4 sistemini paylaşan diğer ajanlar üzerinde oluşturduğu artıştan daha azdır ve klinik olarak bir ilgi olması muhtemel değildir. Donepezil verilmesi ketokonazolün farmakokinetiği üzerine bir etki yapmamıştır.

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

Ginkgo biloba

Antikoagülanlar, antiplatelet ilaçlar, düşük molekül ağırlıklı heparinler ve trombolitik ilaçlar ile birlikte Ginkgo biloba kullanılması, kanama komplikasyonları riskinde artışa yol açabileceğinden, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Ginkgo biloba, epilepsili hastalarda atak gelişimini hızlandırabilir. Bu nedenle söz konusu hastalarda ginkgo biloba ile birlikte antikonvülsanların kullanımından kaçınılmalıdır.

Ginkgo biloba sağlıklı kişilerde insülin düzeylerini artırabilmektedir. Ginkgo biloba insülin ile birlikte kullanılacaksa dikkatli olunmalı ve hastalarda kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir.

Ginkgo biloba, monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe edip, MAO inhibitörlerinin etkilerini güçlendirebileceğinden dolayı birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Ginkgo biloba nifedipinin kan konsantrasyonunu artırabileceğinden dolayı, iki ilacın birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Ginkgo biloba ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların birlikte kullanımı hastalardaki kanama riskini artırdığından, bu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Ginkgo biloba ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI'ler) birlikte kullanıldığında, hipomanik nöbet gelişebileceğinden, iki ilacın kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Ginkgo'nun tiyazid grubu bir diüretik ile birlikte verilmesinde hastalarda kan basıncında artış gelişebilme riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması 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):

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

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve tam kontrollü çalışma mevcut değildir. GİNKOREM kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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

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

Laktasyon dönemi

GİNKOREM'in içeriğindeki donepezil hidroklorürün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekte olup, emziren kadınlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. GİNKOREM, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Donepezil hidroklorürün sıçanlarda fertilite üzerine etkisi olmamıştır. Ginkgo bilobanın üreme toksisite üzerine etkisine dair mevcut bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alzheimer tipi demans, araç kullanma performansında bozulmaya sebep olabilir veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir. Buna ek olarak GİNKOREM özellikle başlangıçta veya doz artırımını esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. GİNKOREM tedavisi uygulanan ve araç ve makine kullanmaya devam eden Alzheimer hastalarının, araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

Donepezil HCl

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Soğuk algınlığı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

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

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Senkop*, sersemlik hali, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Nöbet*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atrioventriküler blok

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlık

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik ve duodenal ülserler

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Hepatiti de içeren karaciğer disfonksiyonu***

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın: Üriner inkontinans

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Ağrı, bitkinlik

Laboratuvar bulguları

Yaygın olmayan: Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyonlarında hafif yükselmeler

Yaralanma ve zehirlenme:

Yaygın: Kaza

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

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

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

Ginkgo Biloba

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Baş ağrısı

Sinir sistemi bozuklukları

Seyrek: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Kalp çarpıntısı

İmmün sistem bozuklukları

Seyrek: Alerjik deri reaksiyonları

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Gastrointestinal rahatsızlık

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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Donepezil HCl

Hayvan çalışması verileri

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

Doz aşımının semptomları / Kolinerjik kriz

Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla karakterize kolinerjik krizle sonuçlanabilir. Kas zayıflamasının artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının dahil olması halinde ölümle sonuçlanabilir.

Tedavi

Her doz aşımı vakasında olduğu gibi, genel destek tedbirlerinden yararlanılmalıdır. Donepezil hidroklorürün doz aşımında antidot olarak atropin (1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir) gibi tersiyer (üçüncül) yapıdaki antikolinerjikler kullanılabilir. Glikopirolat gibi kuaterner (dördüncül) yapıdaki antikolinerjiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atışında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil hidroklorürün ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılamayacağı bilinmemektedir.

Ginkgo Biloba

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Demens İlaçları

ATC kodu: N06D

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 butirilkinesteraza 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 hidroklorür 5 mg kullanılan grup	%18 *	%18 *
Donepezil hidroklorür 10 mg kullanılan grup	%21 *	%22 **

* p<0.05

**p<0.01

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

Ginkgo Biloba

Ginkgo biloba ekstresi (EGb 761), içerdiği ginkgolid ve özellikle ginkgolid B'nin vasküler etkileri sayesinde trombosit aktivite edici faktörler (PAF)'in yol açtığı trombosit agregasyonunu antagonize ederek hem vasküler trombozu hem de dokusal iskemiyi azaltır. Ginkgo biloba eritrosit hiperagregasyonu ve deformitesi üzerindeki etkileri sayesinde kan viskozitesi anlamlı ölçüde azaltır. İskemik bölgelerde dokusal perfüzyonu artırıp hipoksiyi azaltır. Bu etki fosfodiesterazlar ve Na / K/ATPaz'larla etkileşim sonucu oluşan stabilizör etkiye bağlanmaktadır. Ginkgo biloba serbest radikalleri nötralize ederek nöron membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı korur. İçerdiği ginkgolid A, B ve bilobalid sayesinde nöroproteksiyon sağlayıcı ve sinaptik

yoğunluğu koruyucu etkisiyle, özellikle hipokampusta kolin alımında düzelmeye birlikte muskarinerjik kolin reseptörleri ve alfa 2- adreno reseptörlerin yaşa bağlı azalmasını inhibe eder. Bu inhibisyonun kognitif fonksiyonların özelliklerini değerlendirilen hassas bir ölçek olan ADAS-Cog'daki kriterlere uyum sağladığı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Donepezil HCl

Emilim:

Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan (EAA), dozla orantılı olarak artmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 saat olduğundan, düzenli olarak günde tek doz alınması kararlı duruma aşamalı olarak yaklaşımla sonuçlanır. Tedaviye başlandıktan sonra 2 - 3 hafta içinde yaklaşık kararlı duruma ulaşılır. Bir kere kararlı duruma ulaşıldıktan sonra, plazmadaki donepezil hidroklorür konsantrasyonları ve onunla ilgili farmakodinamik aktivite gün içinde çok az değişme gösterir.

Donepezil hidroklorürün emilimi yiyeceklerden etkilenmemektedir.

Dağılım:

Donepezil hidroklorür yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit olan 6-O-desmetildonepezilin plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün muhtelif vücut dokularına dağılımı kesin şekilde incelenmemiştir. Bununla birlikte, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan bir kütle dengesi incelemesinde C¹⁴-işaretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasından 240 saat sonra ilacın yaklaşık %28'i açığa çıkmamıştır. Bu, donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinin vücutta 10 günden uzun süre kalıcı olabileceklerini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Donepezil hidroklorür sitokrom P450 sistemi (özellikle CYP3A4 ve daha az olarak da CYP2D6 izoenzimleri) tarafından henüz hepsi tanımlanmamış olan çok sayıda metabolite çevrilir. ¹⁴C- işaretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasının ardından, alınan dozun yüzde oranıyla ifade edilen plazma radyoaktivitesine göre temel olarak, bozulmamış donepezil hidroklorür (%30), 6-O-desmetil donepezil (%11 – donepezil hidroklorür aktivitesine benzer

aktivite gösteren tek metaboliti), donepezil-cis-N-oksit (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 5-O-desmetil donepezil glukuronit konjugatı (%3) belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 70 saattir. Alınan donepezil hidroklorür dozunun yaklaşık %57'si idrardan atılırken (%17'si değişmemiş donepezildir), %14,5'i dışkı ile atılmış olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahın 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_{maks} ortalamasında %39 (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Ginkgo biloba

Emilim:

Oral alımı takiben gastrointestinal sistemden hızla emilir. Ginkgolid A, ginkgolid B ve bilobalid komponentlerinin biyoyararlılığı oldukça iyidir. Ginkgolid A için %100, ginkgolid B için %93, bilobalid için %72. Maksimum plazma konsantrasyonu ginkgolid A için 15 ng/ml, ginkgolid B için 4 ng/ml, bilobalid için ise 12 ng/ml'dir. Yarılanma ömrü ise 3.2-7 saat arasında değişmektedir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Ginkgolid A, B ve bilobalidin eliminasyonu ile farmakokinetik veri, birincil eliminasyon yolunun açıkça renal atılımla olduğunu göstermektedir. Bilobalid geri alımı, hidrolitik koşullarda bozulan kararsız yapısı nedeniyle ihmal edilebilir seviyelerdedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Ginkgo bilobanın doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Donepezil HCl

Genel

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

Mutajenite

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

Karsinojenite

Donepezil hidroklorür için CD-1 farelerinde yapılan ve 180 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 1100 katı veya mg/m² cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 90 katı) dozuna kadar ilaç verilen 88 haftalık bir karsinojenite çalışmasında veya Sprague-Dawley sıçanlarına 30 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 180 katı veya mg/m² cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan

dozunun yaklaşık 30 katı) dozuna kadar ilaç verilen 104 haftalık bir karsinojenite çalışmasında karsinojenik potansiyeli olabileceğine dair bir kanıt elde edilmemiştir.

Doğurganlık

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

Ginkgo Biloba

Ginkgo biloba ile yapılan hayvan çalışmalarında, ginkgonun mutajenik veya teratojenik etkisinin olmadığı bulunmuştur. Sıçanlarda oral uygulanan ginkgonun 1,600 mg/kg/gün doza kadar artırılmasıyla teratojenik etki oluşturmadığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum Bikarbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Sukraloz (E955)

Polietilen glikol (Peg 6000)

Limon Aroması

Beta Karoten %1 CWS

Aerosil 200

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 efervesan tablet PE/Alüminyum/PET (strip) ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7.RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

240/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ