

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Droksin® ,10 mg/10 mg, film tableta

Δ Droksin® ,10 mg/20 mg, film tableta

INN: donepezil, memantin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Droksin 10 mg/10 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg donepezil-hidrohlorida i 10 mg memantin-hidrohlorida.

Droksin 10 mg/20 mg film tablete:

Jedna film tableta sadrži 10 mg donepezil-hidrohlorida i 20 mg memantin-hidrohlorida.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci vidjeti tačku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Droksin 10 mg/10 mg film tablete

Okrugle, konveksne film tablete plave boje, bez podijelne linije.

Droksin 10 mg/20 mg film tablete

Okrugle, konveksne film tablete bijele do bjeličaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Donepezil/memantin indikovano je kao supstituciona terapija u liječenju umjerenih do teških oblika Alchajmerove bolesti koja je adekvatno kontrolisana istovremenom primjenom donepezila i memantina u istim dozama kao u kombinaciji sa fiksnom dozom, ali u odvojenim tabletama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Donepezil/memantin se primjenjuje samo kod pacijenata koji su kontrolisani stabilnim dozama pojedinačnih sastojaka koji se istovremeno primjenjuju kada su donepezil i memantin u optimalnoj dozi. Doza donepezila/memantina mora biti zasnovana na kombinaciji doza pojedinačnih sastojaka u trenutku prelaska na drugu terapiju.

Kombinacija fiksnih doza nije pogodna kao početna terapija.

Terapiju treba započeti samo ukoliko je osoba koja njeguje pacijenta u stanju da redovno kontroliše pravilno uzimanje lijeka.

Terapija treba da započne i da se odvija pod nadzorom iskusnog ljekara koji poznaje dijagnostikovanje i tretman Alchajmerove bolesti. Dijagnozu bi trebalo postaviti prema važećim smjernicama. Liječenje treba nastaviti dokle god pacijent ima koristi od ove terapije. Zbog toga, klinički benefit terapije donepezilom/memantinom trebalo bi redovno procjenjivati. Trebalo bi razmotriti prekid liječenja u slučaju da terapijski efekti više nisu prisutni ili da pacijent ne podnosi dobro terapiju.

Odrasli/ osobe starije životne dobi

Preporučena doza lijeka Droksin 10 mg/10 mg ili Droksin 10 mg/20 mg za odrasle ili osobe starije životne dobi je 1 tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza kombinacije donepezila i memantina je 10 mg, odnosno 20 mg.

Djeca

Bezbjednost i efikasnost ove kombinacije lijeka kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka. Ne preporučuje se primjena lijeka kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije

Klirens donepezila se ne mijenja kod oboljenja bubrega.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 50-80 ml/min) nije potrebna korekcija doze memantina. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30-49 ml/min), dnevna doza memantina treba da je 10 mg dnevno. Ukoliko se lijek dobro podnosi poslije najmanje 7 dana terapije, doza se može povećati na 20 mg/dnevno prema sljedećem rasporedu: 15 mg dnevno tokom 7 dana, a zatim 20 mg dnevno. Da bi se izvršilo ovo prilagođavanje doze, neophodno je prekinuti primjenu kombinacije fiksne doze i započeti primjenu donepezila i memantina u odvojenim tabletama. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 5-29 ml/min) dnevna doza memantina treba da je 10 mg dnevno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebna korekcija doze. Nema podataka o primjeni donepezila i memantina kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Ne preporučuje se primjena donepezila/memantina kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Način primjene

Primjenjuje se peroralno.

Uzeti tabletu sa malo vode, uveče pred spavanje. Tablete se mogu uzimati uz hranu ili nezavisno od uzimanja hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance (memantin-hidrohlorid, donepezil-hidrohlorid), derivate piperidina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Trudnoća.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Anestezija

Donepezil, kao inhibitor holinesteraze, može da pojača muskulorelaksantno dejstvo suksinilholina za vrijeme anestezije.

Epilepsija

Zbog farmakologije memantin-hidrohlorida i donepezil-hidrohlorida, preporučuje se oprez u liječenju pacijenata sa epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj epilepsije. Međutim, konvulzije takođe mogu da budu manifestacija Alchajmerove bolesti.

Kardiovaskularni sistem

Imajući u vidu njihovo farmakološko dejstvo, inhibitori holinesteraze kao donepezil mogu ispoljiti vagotonične efekte na srčanu frekvenciju (na primjer, bradikardiju). Ovo je posebno važno za pacijente koji imaju "sindrom bolesnog sinusa" ili druge poremećaje supraventrikularnog sprovođenja, kao što su sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok. Zabilježeni su slučajevi sinkope i konvulzija. Pri ispitivanju ovih pacijenata treba uzeti u obzir mogućnost razvoja srčanog bloka i produžene sinusne pauze. Iz većine kliničkih ispitivanja memantina isključeni su oni pacijenti sa nedavnim infarktom miokarda, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA III-IV) ili nekontrolisanom hipertenzijom. Kao posljedica toga, podaci o primjeni memantina kod pacijenata sa kardiovaskularnim problemima su ograničeni, a pacijente sa ovim stanjima treba pažljivo nadzirati.

Gastrointestinalni sistem

Kod pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak ulkusa, npr. pacijenti sa anamnezom ulkusne bolesti ili pacijenti koji istovremeno uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL), potrebno je pratiti njihove simptome. Međutim, u kliničkim studijama donepezil (5 i 10 mg/dnevno) nije pokazao povećanje incidence peptičke ulkusne bolesti ili gastrointestinalnog krvarenja u odnosu na placebo.

Urogenitalni sistem

Iako nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima donepezila, holinomimetici kao donepezil mogu da izazovu opstrukciju protoka mokraće iz mokraćne bešike. Svi oni faktori koji povećavaju pH urina (vidjeti odjeljak 5.2 "Eliminacija") mogu smanjiti eliminaciju memantina urinom, što zahtijeva pažljivo praćenje pacijenta. Ovi faktori uključuju drastične promjene u načinu ishrane, na primjer, prelazak sa mesne na vegetarijansku ishranu, ili unos izrazito velikih količina alkalizujućih želudačnih pufera. Osim toga, pH urina može biti povišen u stanjima renalne tubularne acidoze (RTA) ili teškim infekcijama urinarnog trakta uzrokovanih bakterijama *Proteus*.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

Zabilježeni su veoma rijetki slučajevi MNS-a, po život opasnog stanja udruženog sa primjenom donepezila, posebno kod pacijenata koji su istovremeno primali antipsihotike. Kliničke manifestacije MNS-a karakteriše hiperpireksija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, promjena mentalnog statusa i povišeni nivoi serumske kreatin-fosfokinaze. Dodatni znaci mogu biti mioglobinurija (rabdomioliza) i akutna bubrežna insuficijencija. Ako se kod pacijenta jave znaci i simptomi koji ukazuju na MNS ili je prisutna neobjašnjiva visoka temperatura bez prisutnih dodatnih kliničkih manifestacija MNS-a, liječenje se mora prekinuti.

Respiratorni sistem

S obzirom na holinomimetičko djelovanje, inhibitore holinesteraze treba s oprezom primjenjivati kod pacijenata s astmom ili opstruktivnim plućnim oboljenjima u anamnezi.

Teško oštećenje jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, donepezil/memantin se ne smije koristiti jer ne postoje podaci o primjeni memantin-hidrohlorida ili donepezil- hidrohlorida kod ove populacije.

Ekstrapiramidalni simptomi

Holinomimetici (kao što je donepezil) mogu izazvati li pogoršati ekstrapiramidalne simptome.

Istovremena primjena antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA)

Treba izbjegavati istovremenu primjenu N-metil-D-aspartata (NMDA) kao što su amantadin, ketamin i dekskrometorfan. Ova jedinjenja djeluju na isti sistem receptora kao i memantin i zbog toga neželjene reakcije (uglavnom povezane sa centralnim nervnim sistemom [CNS]) mogu biti češće ili izraženije (vidjeti odjeljak 4.5).

Istovremena primjena drugih lijekova koji utiču na acetilholin

Treba izbjegavati istovremenu primjenu ostalih inhibitora acetilholinesteraze, agoniste ili antagoniste holinergičkog sistema (vidjeti odjeljak 4.5).

Mortalitet u kliničkim studijama vaskularne demencije

Sprovedene su tri kliničke studije u trajanju od 6 mjeseci kod pacijenata koji su ispunjavali NINDS-AIREN kriterijume za vjerovatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VaD). NINDS-AIREN kriterijumi su donijeti tako da otkriju pacijente sa demencijom isključivo vaskularnog porijekla, a da isključe pacijente sa Alchajmerovom bolešću. U prvoj studiji, stope mortaliteta bile su 2/198 (1,0%) na donepezil-hidrohloridu 5 mg, 5/206 (2,4%) na donepezil-hidrohloridu 10 mg i 7/199 (3,5%) na placebo. U drugoj studiji, stope mortaliteta bile su 4/208 (1,9%) na donepezil-hidrohloridu 5 mg, 3/215 (1,4%) na donepezil-hidrohloridu 10 mg i 1/193 (0,5%) na placebo. U trećoj studiji, stope mortaliteta bile su 11/648 (1,7%) na donepezil-hidrohloridu 5 mg, a 0/326 (0%) na placebo. Stope mortaliteta u ove tri VaD studije bile su numerički više u grupi na donepezil-hidrohloridu (1,7%) u odnosu na placebo grupu (1,1%). Međutim, ova razlika nije bila statistički značajna. Smatra se da je većina smrtnih ishoda, kako kod pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid tako i kod onih koji su primali placebo, uslovljena vaskularnim uzrocima, što se i moglo očekivati u ovoj starijoj populaciji sa već postojećim vaskularnim bolestima. Analiza incidence svih ozbiljnih fatalnih i

nefatalnih vaskularnih događaja nije pokazala da postoji razlika između grupe koja je primala donepezil-hidrohlorid i grupe koja je primala placebo. Analiza zbirnih rezultata studija Alchajmerove bolesti (n = 4.146), kao i objedinjenih podataka iz ispitivanja demencije, uključujući studije vaskularne demencije (ukupno n = 6.888), pokazala je da je stopa mortaliteta u placebo grupi numerički premašivala stopu za grupu na donepezil-hidrohloridu.

Djeca

Bezbjednost i efikasnost ove kombinacije lijeka kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Međutim, donepezil/memantin nije namjenjen pedijatrijskoj populaciji.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja na zdravim mladim dobrovoljcima nisu pokazala značajne farmakokinetičke interakcije između jedne doze memantina i više doza donepezila. U ovoj studiji, na inhibiciju acetilholinesteraze izazvane donepezilom nije uticala istovremena primjena jedne doze memantina. Ne djeluje da moguće interakcije između pojedinačnih komponenata donepezila/memantina mogu da predstavljaju bezbjednosne probleme, posebno u kontekstu supstitucione terapije.

Nema podataka o interakcijama kombinacije donepezil/memantin sa drugim lijekovima.

Sljedeće informacije obuhvataju dostupne podatke za svaku od njegovih komponenti odvojeno:

Donepezil

Donepezil-hidrohlorid i/ili njegovi metaboliti ne inhibiraju metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina, digoksina, tioridazina, risperidona, karbidope/levodope, sertralina ili ketokonazola kod ljudi. Na metabolizam donepezil-hidrohlorida ne utiče istovremena primjena digoksina, cimetidina, tioridazina, risperidona, karbidope/levodope ili sertralina. *In vitro* studije su pokazale da izoenzimi 3A4 citohroma P450, i u nešto manjoj mjeri 2D6, učestvuju u metabolizmu donepezil-hidrohlorida. *In vitro* studije interakcije lijeka pokazale su da ketokonazol i kinidin, koji su inhibitori izoenzima CYP3A4 i 2D6, inhibiraju metabolizam donepezil-hidrohlorida. Otuda, i drugi CYP3A4 inhibitori, kao što su itakonazol i eritromicin, i CYP2D6 inhibitori poput fluoksetina, mogu da inhibiraju metabolizam donepezil-hidrohlorida. U studijama na zdravim dobrovoljcima, ketokonazol je doveo do povećanja prosječnih koncentracija donepezil-hidrohlorida za oko 30%.

Prema *in vitro* studijama, donepezil pokazuje slabu ili nikakvu direktnu inhibiciju CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C19 u koncentracijama od kliničkog značaja.

Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol mogu da smanje nivo donepezil-hidrohlorida. Imajući u vidu da nije poznata jačina inhibitornog i induktornog djelovanja, treba oprezno koristiti ove kombinacije lijekova. Donepezil-hidrohlorid posjeduje potencijal da utiče na dejstva lijekova koji imaju antiholinergičku aktivnost. Takođe, ovaj lijek ima sinergistička dejstva pri istovremenoj primjeni sa lijekovima kao što su suksinilholin, drugi neuromišićni blokatori, holinergički agonisti ili beta blokatori koji utiču na srčanu provodljivost.

Memantin

Uslijed farmakoloških efekata i mehanizma djelovanja memantina, mogu se javiti sljedeće interakcije:

- Način djelovanja ukazuje na to da dejstva L-dope, dopaminergičkih agonista i antiholinergika mogu biti pojačana istovremenom terapijom NMDA antagonistima kao što je memantin. Dejstva barbiturata i neuroleptika mogu biti oslabljena. Istovremena primjena memantina sa antispastičkim agensima, kao što su dantrolen ili baklofen, može da izmjeni njihova dejstva, pa prilagođavanje doze može biti neophodno.
- Treba izbjegavati istovremenu primjenu memantina i amantadina, zbog rizika od farmakotoksičnih psihoza. Oba jedinjenja su hemijski povezana sa NMDA antagonistima. Isto može da važi za ketamin i dekstrometorfan. Postoji i jedan objavljeni prikaz slučaja o mogućem riziku od kombinacije memantina i fenitoina.
- Druge aktivne supstance kao što su cimetidin, ranitidin, prokainamid, hinidin, hinin i nikotin, koje koriste isti bubrežni katjonski transportni sistem kao i amantadin, mogu potencijalno da reaguju sa memantinom, što može da dovede do mogućeg rizika od povećane koncentracije u plazmi.

- Kada se memantin primjenjuje istovremeno sa hidrohlortiazidom (HCT) ili bilo kojom kombinacijom sa HCT, postoji mogućnost smanjene koncentracije hidrohlortiazida u serumu.
- Na osnovu iskustva posle pojave lijeka na tržištu, zabilježeni su izolovani slučajevi sa porastom internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) kod pacijenata koji su liječeni varfarinom. Iako nije ustanovljen uzročno-posljedični odnos, savjetuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili INR kod pacijenata koji se istovremeno liječe oralnim antikoagulansima.

U istraživanjima farmakokinetike (FC) pojedinačnih doza sprovedenim na mladim zdravim ispitanicima nisu primjećene relevantne interakcije lijeka sa lijekom kada je u pitanju memantin sa gliburidom/metforminom ili donepezilom.

U kliničkim ispitivanjima sa mladim zdravim dobrovoljcima nisu primjećena relevantna dejstva memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin nije inhibirao izoforme CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenaze koje sadrže flavin, epoksid hidrolaze ili sulfataciju *in vitro*.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Donepezil/memantin je kontraindikovano tokom trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3).

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni memantin-hidrohlorida i/ili donepezil-hidrohlorida tokom trudnoće.

Ispitivanja sprovedena na pacovima i kunićima nisu pokazala teratogene efekte donepezila, ali su pokazala da postoji peri- i postnatalna toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Za memantin, ispitivanja na životinjama ukazuju na to da postoji mogućnost smanjivanja intrauterinog rasta pri nivoima izloženosti koji su isti ili nešto viši od nivoa izloženosti kod ljudi (vidjeti odjeljak 5.3).

Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Dojenje

Nije poznato da li se memantin-hidrohlorid ili donepezil-hidrohlorid prelazi u majčino mlijeko, mada je vrlo moguće, ako uzmemo u obzir lipofilnost memantina. Osim toga, ispitivanja sprovedena na pacovima pokazala su da donepezil prelazi u mlijeko ženke pacova. Zbog toga, žene koje su na terapiji donepezilom/memantinom ne treba da doje.

Fertilitet

Nema kliničkih podataka o uticaju memantin- hidrohlorida ili donepezil- hidrohlorida na fertilitet. Međutim, ispitivanja na pacovima nisu pokazala efekte memantina na fertilitet (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Umjereni do teški oblik Alchajmerove bolesti obično utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Osim toga, donepezil/memantin može izazvati vrtoglavicu i pospanost.

Donepezil/memantin ima mali do umjereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. To znači da pacijenti koji nisu na bolničkom liječenju moraju biti posebno oprezni.

4.8. Neželjena dejstva

Kratak pregled bezbjednosnog profila lijeka donepezil/memantin

Pacijenti sa Alchajmerovom bolešću dobro podnose kombinovano liječenje donepezilom i memantinom, a učestalost neželjenih dejstava je slična onoj kod terapije pojedinačnim komponentama. Neželjena dejstva

su uglavnom bila blaga do umjerena po težini. Rezultati bezbjednosnih studija ove kombinacije lijeka navedeni su u odjeljku 5.1.

Donepezil

Najčešća neželjena dejstva su: dijareja, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje i nesanica.

Memantin

U kliničkim ispitivanjima kod blage do ozbiljne demencije, u koja su bila uključena 1.784 pacijenta liječena memantinom i 1.595 pacijenata koji su dobijali placebo, ukupna incidenca neželjenih reakcija sa memantinom nije se razlikovala od onih liječenih placebo. Neželjena dejstva su obično bila blaga do umjerena po težini. Neželjene reakcije koje su se najčešće javljale, sa većom incidencom u grupi sa memantinom nego u grupi sa placebo, bile su: vrtoglavica (6,3% u prvoj grupi naspram 5,6% u drugoj), glavobolja (5,2% naspram 3,9%), opstipacija (4,6% naspram 2,6%), pospanost (3,4% naspram 2,2%) i hipertenzija (4,1% naspram 2,8%).

Neželjena dejstva na lijek koja su nabrojana u sljedećoj tabeli zabilježena su tokom terapije memantinom i donepezilom koji su primijenjeni odvojeno.

Neželjena dejstva su razvrstana prema sistemima organa, pomoću sljedeće konvencije: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), veoma rijetka ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasifikacija sistema organa (SOC)	Učestalost neželjenih reakcija povezanih sa pojedinačnim komponentama	
	Donepezil 5 mg-10 mg	Memantin 10 mg-20 mg
Infekcije i infestacije		
Nazeb	Česta	-
Gljivične infekcije	-	Povremena
Poremećaji imunološkog sistema		
Preosjetljivost na lijek	-	Česta
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Anoreksija	Česta	-
Mentalni poremećaji		
Pospanost	-	Česta
Konfuzija	-	Povremena
Halucinacije	Česta**	Povremena
Psihotične reakcije	-	Nepoznata učestalost
Uznemirenost	Česta**	-
Agresivno ponašanje	Česta**	-
Neuobičajeni snovi i noćne more	Česta**	-
Poremećaji nervnog sistema		
Vrtoglavica	-	Česta
Poremećaj ravnoteže	-	Česta
Poremećaj hoda	-	Povremena
Konvulzije	Povremena	Veoma rijetka
Sinkopa	Česta	-
Nesanica	Česta	-
Vrtoglavica	Česta	-
Ekstrapiramidalni simptomi	Rijetka	-
Maligni neuroleptički sindrom	Veoma rijetka	-
Kardiološki poremećaji		
Srčana insuficijencija	-	Povremena
Bradikardija	Povremena	-

Klasifikacija sistema organa (SOC)	Učestalost neželjenih reakcija povezanih sa pojedinačnim komponentama	
	Donepezil 5 mg-10 mg	Memantin 10 mg-20 mg
Sinoatrijalni blok/ Atrioventrikularni blok	Rijetka	-
Vaskularni poremećaji		
Hipertenzija	-	Česta
Venska tromboza /tromboembolija	-	Povremena
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Dispneja		Česta
Gastrointestinalni poremećaji		
Opstipacija	-	Česta
Povraćanje	Česta	Povremena
Pankreatitis ²	-	Nepoznata učestalost
Dijareja	Veoma česta	-
Mučnina	Veoma česta	-
Nelagodnost u želucu	Česta	-
Gastrointestinalno krvarenje	Povremena	-
Čir na želucu i dvanaestopalačnom crijevu	Povremena	-
Hepatobilijarni poremećaji		
Porast vrijednosti u testovima funkcije jetre	-	Česta
Hepatitis	-	Nepoznata učestalost
Disfunkcija jetre, uključujući i hepatitis ^{***}	Rijetka	-
Poremećaji na koži i potkožnom tkivu		
Osip	Česta	-
Svrab	Česta	-
Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva		
Grčevi u mišićima	Česta	-
Rabdomioliza ^{****}	Veoma rijetka	-
Poremećaji funkcije bubrega i urinarnog trakta		
Gubitak voljne kontrole nad mokrenjem	Česta	-
Opšti poremećaji i promjene na mjestu aplikacije		
Glavobolja	Veoma česta	Česta
Zamor	Česta	Povremena
Bol	Česta	-
Dopunska ispitivanja		
Povećanje koncentracije mišićne kreatin-kinaze u serumu	Povremena	-
Traumatske povrede, trovanja i komplikacije terapijskih postupaka		
Nesrećni slučajevi	Česta	-

* Pri ispitivanju pacijenata sa sinkopom ili konvulzijama treba uzeti u obzir mogućnost razvoja srčanog bloka ili produženih sinusnih pauza

** Slučajevi pojave halucinacija, neuobičajenih snova, noćnih mora, uznemirenosti i agresivnog ponašanja rješavaju se smanjenjem doze lijeka ili prekidanjem terapije.

*** U slučajevima poremećaja funkcije jetre nepoznatog porijekla, treba razmotriti obustavu liječenja.

**** Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize nezavisno od malignog neuroleptičkog sindroma i u bliskoj vremenskoj vezi sa započinjanjem liječenja donepezilom ili povećanjem doze.

¹ Halucinacije su uglavnom primjećene kod pacijenata sa teškim oblikom Alchajmerove bolesti.

² Zabilježeni su izolovani slučajevi na osnovu iskustva poslije pojave lijeka na tržištu.

Alchajmerova bolest dovođena je u vezu sa depresijom, suicidalnim mislima i samoubistvom. Ovi slučajevi su zabilježeni kod pacijenata liječenih memantinom na osnovu iskustva poslije pojave lijeka na tržištu.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

U vezi sa donepezilom

Procijenjeno je da srednja letalna doza donepezil-hidrohlorida, poslije primjene pojedinačne peroralne doze kod miševa i pacova, iznosi 45, odnosno 32 mg/kg, što je otprilike 225 i 160 puta više od preporučene maksimalne doze za ljude od 10 mg/dnevno. Kod životinja su zapaženi dozno-zavisni znaci holinergičke stimulacije, uključujući redukciju spontanih pokreta, ležeći položaj, izmijenjen hod, suženje očiju, kloničke konvulzije, depresiju disanja, salivaciju, miozu, fascikulacije i sniženje temperature površine tijela.

Pri predoziranju inhibitorima holinesteraze može da nastupi holinergička kriza koju karakteriše teška mučnina, povraćanje, salivacija, preznajavanje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije. Može se uočiti povećana mišićna slabost koja može da zahvati respiratornu muskulaturu i dovede do smrtnog ishoda.

U vezi sa memantinom

Relativno velika predoziranja (200 mg i 105 mg/dnevno tokom 3 dana) bila su povezana, ili samo sa simptomima zamora, slabosti i/ili dijareje, ili su bila asimptomatična. U slučajevima predoziranja ispod 140 mg ili nepoznatom dozom, kod pacijenata su se javili simptomi vezani za centralni nervni sistem (konfuzija, pospanost ili somnolencija, vrtoglavica, nervoza, agresija, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalnog porijekla (povraćanje i dijareja).

U najekstremnijem slučaju predoziranja, pacijent je preživio peroralni unos od ukupno 2.000 mg memantina sa dejstvima na centralni nervni sistem (stanje kome tokom 10 dana, a kasnije diplopija i agitacija). Pacijent je primio simptomatsku terapiju i plazmaferezu, oporavljajući se bez trajnih posljedica.

U drugom slučaju teškog predoziranja, pacijent je takođe preživio i oporavio se. Ovaj pacijent je uzeo 400 mg memantina peroralno i kod njega su se javili simptomi na nivou CNS, kao što su uznemirenost, psihoze, vizuelne halucinacije, prokonvulzije, pospanost, omamljenost i nesvesno stanje.

Terapija

U slučaju predoziranja donepezilom, kao antidoti se mogu primijeniti tercijarni antiholinergici, kao što je atropin. Preporučuje se intravensko davanje atropin-sulfata: početna doza od 1,0 do 2,0 mg i.v., a zatim doze treba pažljivo titrirati do željenog kliničkog odgovora. Atipične promjene krvnog pritiska i srčane frekvencije registrovane su pri istovremenoj primjeni drugih holinomimetika i kvaternernih antiholinergika, kao što je glikopirrolat. Nije poznato da li se donepezil i/ili njegovi metaboliti mogu odstraniti iz organizma dijalizom (hemodijaliza, peritonealna dijaliza ili hemofiltracija).

U slučaju predoziranja memantinom, terapija treba da bude simptomatska. Nije dostupan specifičan antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Potrebno je koristiti standardne kliničke procedure za adekvatno uklanjanje aktivne supstance, na primjer, ispiranje želuca, medicinski ugalj (prekid potencijalne enterohepatičke recirkulacije), acidifikacija urina, forsirana diureza.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za terapiju demencije, antiholinesteraze

Anatomska terapijska klasifikacija („ATK“): N06DA52

Mehanizam djelovanja

Donepezil/memantin je kombinacija selektivnog i reverzibilnog inhibitora acetilholinesteraze, donepezil-hidroklorida, i nekonkurentnog NMDA antagonist, memantin-hidroklorida.

Klinički simptomi Alchajmerove bolesti povezani su sa propadanjem holinergičkog i glutamatergičkog sistema neurotransmitera, za koje se vjeruje da igraju ključnu ulogu u pamćenju i učenju. Interakcija između holinergičkih i glutamatergičkih puteva je složena, ali smatra se da prekomjerna aktivacija glutamatnih receptora dovodi do degeneracije holinergičkih ćelija u Alchajmerovoj bolesti. Donepezil-hidroklorid je specifični i reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze koji povećava koncentraciju neurotransmitera acetilholina i može poboljšati kognitivnu funkciju poboljšanjem holinergičke transmisije. U *in vitro* uslovima je 1.000 puta potentniji inhibitor ovog enzima nego butirilholinesteraze. Memantin, inhibicijom NMDA receptora, smanjuje patološki priliv kalcijuma izazvan prekomjernom aktivacijom NMDA receptora, što rezultira manjom degeneracijom holinergičkih neurona. Moduliše efekte patološki povišenih toničnih nivoa glutamata koji mogu da dovedu do disfunkcije neurona.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Sprovedena je randomizovana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana klinička studija koja je obuhvatala 404 pacijenta sa umjerenim do teškim oblikom Alchajmerove bolesti (ukupni rezultat na Maloj skali procjene (MMSE) na početku ispitivanja od 5 do 14), koja su primala stabilne doze donepezila (5-10 mg/dnevno). Pacijenti su nasumično izabrani da primaju memantin (početna doza od 5 mg/dnevno, povećana na 20 mg/dnevno) ili placebo. Poslije 24 nedjelje, promjena u prosječnom ukupnom skor (SD) bila je bolja u kombinovanoj terapiji donepezilom-memantinom nego u terapiji donepezilom i placebom za SIB (skup znakova teškog oštećenja) (mogući bodovni opseg 0-100), 0,9 (0,67) naspram -2,5 (0,69), ($p < 0,001$); za ADCS-ADL₁₉ (podskup od 19 stavki u *Inventaru* svakodnevnih aktivnosti Kooperativne studije o Alchajmerovoj bolesti) (mogući bodovni opseg 0-54), -2,0 (0,50) naspram -3,4 (0,51), ($p = 0,03$); a za CIBIC-plus skalu (klinički upitnik baziran na procjeni promjena od strane osobe koja neguje pacijenta) (mogući bodovni opseg, 1-7), 4,41 (0,074) naspram 4,66 (0,075), ($p = 0,03$). Sve ostale sporedne mjere (Neuropsihijatrijski inventar i Skala procjene ponašanja za gerijatrijske pacijente (podskala stepena zavisnosti od tuđe pomoći BGP) pokazale su statistički značajne koristi terapije memantinom. Poslije 24 nedjelje, broj pacijenata koji su završili studiju bio je značajno veći u grupi koja je primala donepezil i memantin u poređenju sa onom koja je primala donepezil i placebo (85,1% naspram 74,6). Zaključeno je da su pacijenti dobro podnijeli ovu kombinaciju lijeka, jer je učestalost neželjenih efekata bila slična u obe grupe: 72% u placebo grupi i 78% u donepezil i memantin grupi. Većina neželjenih efekata klasifikovana je kao blaga ili umjerena po težini. Jedini neželjeni efekti koji su se javili u najmanje 5% grupe koja je primala memantin i sa incidencom bar dvostruko većom od placebo grupe bili su konfuzija i glavobolja.

Još jedna randomizovana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana klinička studija sprovedena je radi upoređivanja rezultata efikasnosti i bezbjednosti kod četiri grupe pacijenata ($n = 295$) sa umjerenim do teškim oblikom Alchajmerove bolesti koji su liječeni donepezilom (10 mg) tokom najmanje 3 mjeseca. Konkretno, procijenjene su četiri mogućnosti: A) nastaviti sa donepezilom i početi sa placebom ($n = 73$), B) nastaviti sa donepezilom i početi sa memantinom (20 mg; $n = 73$), C) prekinuti sa donepezilom i početi sa placebom ($n = 73$), D) prekinuti sa donepezilom i početi sa memantinom (20 mg; $n = 76$). Pacijenti su primili terapiju tokom 52 nedjelje. Rezultati su procijenjeni na skali kognitivnih funkcija SMMSE (Standardised Mini-Mental State Examination) i na testu za procjenu sposobnosti ispitanika koji pokriva razne aktivnosti svakodnevnog života (eng. *Basic Activities of Daily Living*, BADLS). Pacijenti određeni za nastavak terapije donepezilom, u poređenju sa onima kojima je prekinuto uzimanje donepezila, imali su bolji SMMSE skor

(viši u prosjeku za 1,9 poena), i niži skor na BADLS skali (koji ukazuje na manje pogoršanje) za 3,0 poena. Pacijenti koji su nasumično izabrani da primaju memantin, u poređenju sa onima koji su primali placebo, imali su SMMSE skor koji je u prosjeku bio viši za 1,2 poena i skor na BADLS skali koji je u prosjeku bio niži za 1,5 poena. Efikasnost donepezila i memantina nije se značajno razlikovala u prisustvu ili odsustvu onog drugog. Nije bilo značajnih razlika u kombinaciji donepezila i memantina u odnosu na sam donepezil. Ukupno je prijavljeno 188 ozbiljnih neželjenih događaja, od kojih se za 6 (2 u grupi B, 2 u grupi C, i 2 u grupi D) smatralo da su možda povezani sa lijekovima. Nijedan se nije smatrao neočekivanim neželjenim efektom. Incidenca ozbiljnih neželjenih događaja nije se značajno razlikovala među grupama.

Konačno, efikasnost, bezbjednost i podnošljivost memantina sa produženim oslobađanjem (28 mg/dnevno), koji se primjenjuje istovremeno sa donepezilom ili drugim inhibitorima holinesteraze kod pacijenata sa umjerenom do teškom Alchajmerovom bolešću, procijenjeni su u randomizovanoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji, u trajanju od 24 nedjelje. Primarne varijable efikasnosti bile su promjena skora od početka do kraja liječenja na SIB skali (skup znakova za procjenu teškog kognitivnog oštećenja) i konačni skor u kliničkim zapažanjima baziranim na procjeni promjena od strane osobe koja neguje pacijenta (CIBIC-Plus skala). Od ukupnog broja pacijenata obuhvaćenih ispitivanjem ($n = 677$), 335 je primilo inhibitor acetilholinesteraze i placebo (od njih, 228 je primilo donepezil i placebo), i 342 je primilo inhibitor acetilholinesteraze i memantin (od njih, 236 je primilo donepezil i memantin). U 24. nedjelji, pacijenti liječeni memantinom pokazali su bolje rezultate od pacijenata liječenih placebo. Konačna stopa bila je 79,8 za grupu koja je primila memantin i 81,2% placebo grupu. Kombinacija lijeka se povezuje sa prosječnim poboljšanjem od početka terapije od 2,7 poena na SIB skali u poređenju sa blagim poboljšanjem u placebo grupi (0,3 poena). U 24. nedjelji, prosječan skor na CIBIC-plus skali bio je 3,8 za kombinaciju lijeka i 4,1 za placebo. Analizirani su podaci o bezbjednosti za sve pacijente koji su liječeni kombinacijom lijeka bez navođenja vrste inhibitora holinesteraze. Ukupno 21/335 pacijenata (6,3 %) u placebo grupi i 34/341 pacijenata (9,9 %) u memantin grupi napustilo je ispitivanje zbog nekog neželjenog događaja. Najčešći razlozi bili su: vrtoglavice (placebo 0 (0 %), memantin 5 (1,5 %)); uznemirenost (placebo 1 (0,3 %), memantin 3 (0,9 %)). Ukupno 214 pacijenata liječenih placebo (63,9 %) i 214 pacijenata liječenih memantinom (62,8 %) prijavilo je neželjene događaje povezane sa liječenjem, sa sličnim profilom neželjenih događaja u obe grupe. 21 pacijent liječen placebo (6,3 %) i 28 pacijenata liječenih memantinom (8,2 %) pretrpili su ozbiljne neželjene događaje, pri čemu je pad bio (placebo 5 (1,5 %), memantin 2 (0,6 %)) a infekcije urinarnog trakta (placebo 3 (0,9 %), memantin 2 (0,6 %)) najčešće. Upala pluća, moždani udar i sinkopa bili su jedini ozbiljni neželjeni događaji koje je iskusilo više od jednog pacijenta u grupi koja je tretirana memantinom (placebo 0, memantin 2 (0,6%), para cada uno). Tokom ispitivanja umrlo je 676 pacijenata: 5 (1,5 %) u placebo grupi i 4 (1,2 %) u memantin grupi. Nijedan smrtni ishod nije imao veze sa terapijom u memantin grupi.

Meta-analiza 11 randomizovanih kontrolisanih studija upoređivala je efekte terapije i bezbjednost davanja monoterapije donepezilom naspram kombinacije memantina i donepezila za liječenje pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom Alchajmerove bolesti. Kao mjera veličine efekta korišćeno je Hedžisovo g (g). U poređenju sa pacijentima koji su primali monoterapiju donepezilom, oni koji su primali kombinaciju donepezil-memantin pokazali su poboljšanje kognitivnih funkcija ($g = 0,378$, $p < 0,001$), Bihevioralni i psihološki simptomi demencije, (engl. BPSD) ($g = -0,878$, $p < 0,001$) i globalne funkcije ($g = -0,585$, $p = 0,004$). Nije zabilježena statistički značajna razlika za 14 parametara neželjenih reakcija na lijekove između grupe sa kombinovanom terapijom i grupe sa monoterapijom donepezilom, što ukazuje da lijekovi koji su dati u ove dvije grupe nisu pokazali značajne razlike u bezbjednosti ili neželjenim reakcijama na lijekove.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Donepezil/Memantin

U otvorenom ispitivanju primjene višestrukih doza na zdrave dobrovoljce oba pola od 18 do 35 godina života, procijenjene su farmakokinetičke interakcije između memantina i donepezila. Ukupno je 19 ispitanika završilo ispitivanje. Ispitanici su primali peroralno 10 mg memantina prvog dana. Nakon perioda ispiranja/eliminacije od 14 dana, primali su 5 mg/dnevno donepezila tokom 7 dana i 10 mg/dnevno tokom naredna 22 dana. 43. dana ispitanici su primili 10 mg donepezila i 10 mg memantina. Rezultati nisu ukazali na značajne farmakokinetičke interakcije između pojedinačne doze memantina i višestrukih doza donepezila, što ukazuje na to da se mogu bezbjedno primjenjivati kod mladih i zdravih ispitanika, bez značajnih efekata na farmakokinetički profil. Koncentracije memantina i donepezila u plazmi, kada se daju

pojedinačno pacijentima starije životne dobi sa Alchajmerovom bolešću, uporedive su sa onima dobijenim kod zdravih mladih ispitanika.

Donepezil

Resorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se približno 3 do 4 sata poslije peroralne primjene. Koncentracije u plazmi površine ispod krive proporcionalne su dozi. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 70 sati, otuda primjena multiplih pojedinačnih dnevnih doza dovodi do postepenog dostizanja stanja ravnoteže. Stanje ravnoteže dostiže se za otprilike 3 nedjelje od otpočinjanja terapije. Kada se dostigne ravnotežno stanje koncentracije donepezila u plazmi, i farmakodinamska aktivnost pokazuje male varijacije u toku dana. Hrana ne utiče na resorpciju donepezila.

Distribucija

Kod ljudi približno 95% donepezila se vezuje za proteine plazme. Distribucija donepezila u različitim tkivima nije konačno proučena. Međutim, u studiji na zdravim muškim dobrovoljcima, 240 sati poslije primjene jedne doze od 5 mg ¹⁴C-radioaktivno obilježenog donepezila, približno je 28% doze ostalo neotkriveno. Ovo ukazuje da donepezil i/ili njegovi metaboliti mogu da se održe u organizmu i duže od 10 dana.

Eliminacija

Donepezil se izlučuje nepromijenjen putem urina i metaboliše se sistemom citohroma P450 u multiple metabolite, od kojih nisu svi identifikovani. Nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg ¹⁴C-radioaktivno obilježenog donepezil-hidrohlorida i praćenja radioaktivnosti plazme, izražene kao procenat od primijenjene doze, uočava se uglavnom prisustvo nepromijenjenog donepezil-hidrohlorida (30%), 6-O-dezmetildonepezila (11% - jedini metabolit koji pokazuje aktivnost sličnu donepezil-hidrohloridu), donepezil-cis-N-oksida (9%), 5-O-dezmetildonepezila (7%) i glukuronid konjugata 5-O-dezmetildonepezila (3%). Približno 57% od ukupno primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u urinu (17% kao nepromijenjeni donepezil), a 14,5% je otkriveno u fecesu, što ukazuje na to da su biotransformacija i urinarno izlučivanje primarni putevi eliminacije. Ne postoje podaci koji bi ukazivali da postoji enterohepatička recirkulacija, bilo za donepezil-hidrohlorid i/ili za njegove metabolite.

Memantin

Resorpcija

Memantin se u velikoj mjeri resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, sa apsolutnom bioraspoloživostu od približno 100%. T_{max} je između 3 i 8 sati. Nema indikacija da hrana utiče na resorpciju memantina.

Distribucija

Dnevne doze od 20 mg dovele su do ravnotežnog stanja koncentracije memantina u plazmi u opsegu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) sa velikim interindividualnim varijacijama. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg, izračunata je srednja vrijednost odnosa likvor (CSF)/serum od 0,52. Volumen distribucije je približno 10 l/kg. Za proteine plazme se vezuje oko 45% memantina.

Metabolizam

Oko 80% memantina koji cirkuliše u plazmi prisutno je u obliku osnovnog jedinjenja. Osnovni humani metaboliti su N- 3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroxi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantana. Nijedan od ovih metabolita ne ispoljava antagonističku aktivnost NMDA. *In vitro* nije uočen citohromom P450 katalizovan metabolizam.

U ispitivanju u kome je peroralno davan ¹⁴C-memantin, u prosjeku se 84% primijenjene doze izlučilo u roku od 20 dana, od čega je više od 99% izlučeno putem bubrega.

Eliminacija

Memantin se eliminiše prema monoeksponencijalnom obrascu, pri čemu terminalno poluvrijeme eliminacije (t_{1/2}) iznosi 60 do 100 sati. Kod dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega, ukupni klirens iznosi 170 ml/min/1,73 m², a dio ukupnog bubrežnog klirensa ostvaruje se tubularnom sekrecijom. Takođe obuhvata i tubularnu resorpciju, vjerovatno posredovanu proteinima za prenos katjona. Brzina eliminacije memantina preko bubrega uslovima alkalnog urina može biti smanjena za faktor 7 do 9 (vidjeti odjeljak 4.4). Alkalizacija

urina može da bude posljedica drastičnih promjena u ishrani, npr. prelaz sa ishrane koja uključuje meso na vegetarijansku ishranu, ili unos velikih količina želudačnih pufera za alkalizaciju.

Linearnost/ Nelinearnost

Ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su da je farmakokinetika linearna u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Pri dozi memantina od 20 mg na dan, nivo memantina u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) dostiže K_i vrednost (konstanta inhibicije) za memantin, koja za frontalni korteks čovjeka iznosi 0,5 $\mu\text{mol-l}^{-1}$.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene

Donepezil/Memantin

Zbog mehanizma djelovanja donepezila i memantina, njihov glavni toksikološki cilj je centralni nervni sistem. Istovremena primjena donepezila i memantina može pojačati neurotoksične efekte memantina (vakuolizacija neurona, edematozne dendritične bodlje i smrt neurona). Međutim, bile su neophodne znatno veće doze (> 8 puta) od maksimalno preporučene doze za ljude jednog od sastojaka kombinacije da bi se pojačali neurotoksični efekti.

Nema pretkliničkih dokaza o genotoksičnosti ili kancerogenosti sastojaka kombinacije lijeka.

Donepezil

Toksična dejstva prijavljena za donepezil nastaju uslijed prekomjerne aktivacije holinergičkog sistema.

Donepezil nije ispoljio dejstvo na fertilitet pacova, niti je imao teratogene efekte na pacove i kuniće. Međutim, peroralna primjena donepezila (10 mg/kg/dnevno) na pacove tokom posljednjeg perioda gestacije i tokom laktacije rezultirala je povećanjem broja mrtvorodenih mladunaca i smanjenim preživljavanjem potomstva do četvrtog dana postpartalno. Doza bez dejstva od 3 mg/kg/dnevno je približno 2,5 puta veća od maksimalne preporučene doze donepezila.

Memantin

Tokom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na pacovima uočene su dodatne toksične promjene na očima (neprozirnost rožnjače, povećana sekrecija iz oka, otok i crvenilo oka), plućima (histiocitoza) i bubrezima (renalna papilarna kongestija, krvarenje, nakupljanje pigmenta i mineralizacija). Neprozirnost rožnjače takođe je primjećena kod pasa, ali ne i kod majmuna liječenih memantinom. Prijavljeni NOAEL (nivo doze bez neželjenih efekata) za peroralnu primjenu memantina u ispitivanjima u trajanju od 24 nedjelje sprovedenim na pacovima (10 mg/kg) i psima (9 mg/kg), je 4 i 12 puta veći od maksimalne naznačene doze memantina.

Memantin koji je davan peroralno skotnim ženjkama pacova i kunića tokom perioda organogeneze nije bio teratogen do najviših testiranih doza (18 mg/kg/dnevno kod pacova i 30 mg/kg/dnevno kod kunića, što je 7, odnosno 24 puta više od maksimalne doze memantina za ljude). Međutim, tokom ispitivanja fertiliteta i ranog embrionalnog razvoja kod pacova, primjećeno je smanjenje težine ploda, zaostajanje u razvoju i veća učestalost nekoštalih vratnih pršljenova. NOAEL utvrđen u ovoj studiji (6 mg/kg) je približno 2,5 puta veći od maksimalne naznačene doze za ljude.

Nisu primjećeni efekti na plodnost mužjaka pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Droksin 10 mg/10 mg film tablete:

Jezgro tablete:

Manitol (E-421) ;
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, kukuruzni ;
Hidroksipropilceluloza;
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stearat.

Obloga film tablete:

Opadry II 85F2064 blue;
Polivinil alkohol, djelimično hidrolizovan;
Titan -dioksid (E171) ;
Makrogol 4000;
Talk;
Indigo karmin (E132),

Droksin 10 mg/20 mg film tablete:

Jezgro tablete:

Manitol (E-421);
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, kukuruzni;
Hidroksipropilceluloza;
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stearat.

Obloga film tablete:

Opadry II 85F18422 white;
Polivinil alkohol, djelimično hidrolizovan;
Titan -dioksid (E171);
Makrogol 4000;
Talk.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 mjeseci

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Unutrašnje pakovanje- blister (PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE -Aluminijumski) sa 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 film tableta (28 film tableta) i Uputstvo za lijek.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**Proizvođač (administrativno sjedište):**

GALENKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Atlantic Pharma - Produções Farmacêuticas S.A.

Rua De Tapada Grande 2, Abrunheira, Sintra, 2710 - 228 Portugal

Odobreno
ALMBIH
11.11.2025.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENIKA d.o.o. Vidovdanska b.b., Banja Luka, BIH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

DROKSIN, film tableta, 10mg/1 tableta + 10mg/1 tableta, 28 film tableta (4 PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE-Al blistera sa 7 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-5700/22 od 02.06.2025. god.

DROKSIN, film tableta, 10mg/1 tableta + 20mg/1 tableta; 28 film tableta (4 PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE-Al blistera sa 7 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-5699/22 od 02.06.2025. god.

9.DATUM REVIZIJE TEKSTA : 11.11.2025.

**Odobreno
ALMBIH
11.11.2025.**

