

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete  
Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg donepezilklorida u obliku donepezilklorid hidrata (što odgovara 9.14 mg donepezila) i 10 mg memantinklorida (što odgovara 8.31 mg memantina).

#### Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg donepezilklorida u obliku donepezilklorid hidrata (što odgovara 9.14 mg donepezila) i 20 mg memantinklorida (što odgovara 16.62 mg memantina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

#### Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

Bijela, duguljasta, bikonveksna filmom obložena tableta, približnih dimenzija 13,1 mm x 5,5 mm, s urezom s jedne strane.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

#### Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Bijela, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta, približnih dimenzija 16,1 mm x 8,1 mm, bez ureza.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Amzelix je indiciran kao zamjenska terapija za simptomatsko liječenje umjerene do teške Alzheimerove bolesti u odraslih bolesnika prethodno primjereno kontroliranih istodobnom primjenom donepezila i memantina u dozama koje odgovaraju fiksnoj kombinaciji.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna tableta odgovarajuće jačine.

Fiksna kombinacija donepezil/memantin nije primjerena kao početna terapija.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju bolesnici trebaju biti kontrolirani istovremeno primijenjenim stabilnim dozama donepezilklorida i memantinklorida. Doza fiksne kombinacije treba se temeljiti na stabilnim dozama pojedinih lijekova u trenutku zamjene.

Ako je potrebna promjena doze, titraciju je potrebno provesti individualnim komponentama.

Najviša preporučena dnevna doza je 10 mg donepezilklorida i 20 mg memantinklorida.

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Na raspolaganju treba biti njegovatelj koji će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka.

Terapija održavanja može se nastaviti dokle god postoje terapijski korisni učinci za bolesnika. Stoga je potrebno redovito ocjenjivati kliničku korist primjene ovog lijeka. U slučaju dokaza da više nema terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Po prekidu liječenja primijećeno je postupno smanjenje korisnih učinaka donepezila.

#### *Osobe starije životne dobi*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost primjene ovog lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitivana. Nema dostupnih podataka. Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na klirens donepezila.

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze memantinklorida.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min), dnevna doza memantinklorida bi trebala biti 10 mg na dan. Ako se lijek dobro podnosi tijekom razdoblja liječenja od najmanje 7 dana, doza se može povećati do 20 mg/dan prema slijedećoj shemi: 15 mg dnevno tijekom 7 dana, nakon čega slijedi 20 mg dnevno.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-29 ml/min) dnevna doza memantinklorida treba biti 10 mg dnevno.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A i Child-Pugh B) nije potrebna prilagodba doze memantinklorida.

Zbog moguće povećane izloženosti donepezilu kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.), povećanje doze mora se provoditi sukladno individualnoj podnošljivosti lijeka.

Nisu dostupni podaci o primjeni donepezila i memantina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se primjena Amzelixa u tih bolesnika ne preporučuje.

#### Način primjene

Tableta se uzima kroz usta, uz malo vode, navečer, pred spavanje.

U slučaju poremećaja spavanja, uključujući neuobičajene snove, noćne more ili nesanicu (vidjeti dio 4.8), može se razmotriti uzimanje Amzelixa ujutro.

Ovaj lijek se može uzimati sa ili bez hrane.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (memantinklorid, donepezilklorid), derivate piperidina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Anestezija

Donepezil, kao inhibitor kolinesteraze, vjerojatno pojačava mišićnu opuštenost izazvanu sukcinilkolinom za vrijeme anestezije.

##### Kardiovaskularna stanja

Zbog svog farmakološkog djelovanja, inhibitori kolinesteraze mogu imati vagotonične učinke na frekvenciju srca (npr. bradikardija). Potencijal takvog djelovanja može biti od osobite važnosti za bolesnike sa „sindromom bolesnog sinusa“ ili ostalim supraventrikularnim poremećajima provođenja srčanog ritma, kao što su sinus-atrijski ili atrioventrikularni blok. Prijavljeni su slučajevi sinkope i napadaja. U praćenju takvih bolesnika potrebno je razmotriti mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza.

Iz većine kliničkih ispitivanja memantina bili su isključeni bolesnici koji su nedavno imali infarkt miokarda, nekompensirano kongestivno zatajenje srca (NYHA III-IV) ili nekontroliranu hipertenziju. Posljedično, dostupni su samo ograničeni podaci te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su prijave produljenja QTc intervala i torsade de pointes (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Savjetuje se oprez u bolesnika s produljenjem QTc intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, u bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval ili u bolesnika s otprije postojećom značajnom bolešću srca (npr. nekompensirano zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, bradiaritmije) ili poremećajima elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija). Može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

##### Gastrointestinalna stanja

Potrebno je pratiti pojavu simptoma u bolesnika s povećanim rizikom pojave ulkusa, npr. one koji imaju ulkusnu bolest u anamnezi ili oni koji istodobno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID-e). Ipak, klinička ispitivanja donepezila (5 i 10 mg/dan) nisu pokazala povećanje incidencije bolesti ni ulkusa želuca niti gastrointestinalnog krvarenja u odnosu na placebo.

##### Genitourinarna stanja

Premda nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima donepezila, kolinomimetici mogu uzrokovati opstrukciju istjecanja urina iz mokraćnog mjehura.

Čimbenici koji mogu povisiti pH urina mogu zahtijevati pažljivo nadziranje bolesnika jer stopa eliminacije memantina može biti znatno smanjena (vidjeti dio 5.2.). Ti čimbenici uključuju drastičnu promjenu načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera. Također, pH urina može biti povišen stanjima renalne tubularne acidoze (RTA) ili teških infekcija mokraćnog sustava uzrokovanih bakterijama roda *Proteus*.

##### Neurološka stanja

Zbog farmakoloških osobina memantina i donepezila preporučuje se oprez kod primjene lijeka u bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili u bolesnika s pogodujućim čimbenicima za pojavu epilepsije. Ipak, napadaji mogu biti i manifestacija Alzheimerove bolesti.

Kolinomimetici (poput donepezila) mogu uzrokovati egzacerbaciju ili inducirati ekstrapiramidalne simptome.

Neuroleptični maligni sindrom (NMS), potencijalno po život opasno stanje, zabilježen je vrlo rijetko uz primjenu donepezila, osobito u bolesnika koji istodobno uzimaju antipsihotike. NMS obilježavaju hipertermija, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, promijenjena razina svijesti te povišene razine kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni znaci mogu uključivati mioglobinuriju (kao posljedicu rhabdomiolize) i akutno zatajenje bubrega. Pojave li se u bolesnika znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili je prisutna neobjašnjiva visoka temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, liječenje se mora prekinuti.

### Respiratorna stanja

Zbog kolinomimetičkih djelovanja, inhibitore kolinesteraze potrebno je pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

### Teško oštećenje funkcije jetre

Amzelix se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre s obzirom na to da nema podataka o primjeni memantina ili donepezila u toj populaciji.

### Istodobna primjena antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA)

Treba izbjegavati istodobnu primjenu antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA) kao što su amantadin, ketamin ili dekstrometorfan. Ove tvari djeluju na isti sustav receptora kao i memantin, te bi nuspojave (uglavnom povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS)) mogle biti učestalije ili izraženije (vidjeti dio 4.5).

### Istodobna primjena drugih lijekova koji utječu na acetilkolin

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s ostalim inhibitorima acetilkolinesteraze, agonistima ili antagonistima kolinergičnog sustava (vidjeti dio 4.5)

### Smrtnost u kliničkim ispitivanjima vaskularne demencije

Tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci zasnivala su se na individualnoj procjeni NINDS-AIREN kriterija na vjerojatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VaD). NINDS-AIREN kriteriji osmišljeni su kako bi se identificirali bolesnici kod kojih je do demencije došlo isključivo zbog vaskularnih uzroka i kako bi se isključili bolesnici s Alzheimerovom bolešću.

U prvom ispitivanju stopa smrtnosti iznosila je 2/198 (1,0%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg, 5/206 (2,4%) pri primjeni donepezilklorida od 10 mg i 7/199 (3,5%) uz placebo.

U drugom ispitivanju stopa smrtnosti iznosila je 4/208 (1,9%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg, 3/215 (1,4%) pri primjeni donepezilklorida od 10 mg i 1/193 (0,5%) uz placebo.

U trećem ispitivanju stopa smrtnosti iznosila je 11/648 (1,7%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg i 0/326 (0%) pri primjeni placeba.

Kombinirana stopa smrtnosti za sve tri VaD studije u skupini liječenoj donepezilom (1,7%) bila je brojčano veća od placebo grupe (1,1%). Međutim, ova razlika nema statistički značaj.

Pokazalo se da je većina smrtnih slučajeva bolesnika koji su uzimali donepezil i placebo bila posljedica različitih vaskularnih uzroka koji su se i mogli očekivati u starijoj populaciji s podležćim vaskularnom bolešću. Analiza svih ozbiljnih ishoda vaskularnih događaja (s fatalnim ishodom ili ne) pokazala je da nema razlike u stopi njihove pojave između grupe bolesnika koji su primali placebo i grupe koja je primala donepezil.

U provedenim studijama kod Alzheimerove bolesti (n=4146) i tijekom usporedbe sa studijama kod drugih demencija, uključujući i ispitivanja kod vaskularne demencije (n=6888), stopa smrtnosti u placebo-grupi brojčano je premašila smrtnost u grupi koja je primala donepezil.

### Pedijatrijska populacija

Amzelix nema relevantne primjene u pedijatrijskoj populaciji te djelotvornost i sigurnost primjene donepezila i memantina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitivana.

#### Lijek sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između donepezila i memantina (vidjeti dio 5.2.).

Sve interakcije koje su zabilježene kod individualne primjene donepezila i memantina mogu se pojaviti i kod primjene ovog lijeka.

#### Interakcije donepezila

Za donepezil su prijavljeni slučajevi produljenja QTc intervala i torsade de pointes. Savjetuje se oprez kada se donepezil primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval, a možda će biti potrebno i kliničko praćenje (EKG). Primjeri uključuju: antiaritmike I.a skupine (npr. kinidin)

- antiaritmike III. skupine (npr. amiodaron, sotalol)
- određene antidepresive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)
- druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprasidon)
- određene antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin)

Donepezilklorid i/ili bilo koji od njegovih metabolita ne inhibira metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina ili digoksina u ljudi. Istodobna primjena digoksina ili cimetidina ne utječe na metabolizam donepezilklorida.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da su citokrom P450 izoenzimi 3A4 i u manjem opsegu 2D6 uključeni u metabolizam donepezila. Ispitivanja interakcija provedena *in vitro* pokazala su da su ketokonazol i kinidin, inhibitori CYP3A4 i 2D6, inhibirali metabolizam donepezila. Stoga ovi i ostali CYP3A4 inhibitori, kao što su itrakonazol i eritromicin te CYP2D6 inhibitori, poput fluoksetina, mogu inhibirati metabolizam donepezila. U zdravih ispitanika, ketokonazol je povećao prosječne koncentracije donepezila za približno 30 %.

Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol mogu sniziti razinu donepezila. Kako je snaga inhibicijskog ili induksijskog učinka nepoznata, takvu je kombinaciju lijekova potrebno primjenjivati s oprezom.

Donepezil može interferirati s lijekovima koji imaju antikolinergično djelovanje. Postoji i mogućnost sinergističnog djelovanja uz istodobno liječenje s lijekovima kao što su sukcinilkolin, drugi neuromuskularni blokatori, kolinergični agonisti ili beta blokatori koji utječu na srčano provođenje.

#### Interakcije memantina

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina moguće su sljedeće interakcije:

- Način djelovanja sugerira da bi učinci L-dope, dopaminergičkih agonista i antikolinergika mogli biti pojačani pri istodobnom liječenju NMDA-antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Istodobna primjena memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom može promijeniti njihov učinak te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu memantina i amantadina zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Oba spoja su kemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi moglo vrijediti za ketamin i deksmetorfan. Objavljen je jedan slučaj o mogućem riziku također za kombinaciju memantina i fenitoina.
- Ostale djelatne tvari, poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina, koje koriste isti sustav bubrežnog kationskog transporta kao i amantadin, mogli bi također stupiti u interakciju s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Pri istodobnoj primjeni memantina i hidroklorotiazida (HCT-a) ili bilo koje od kombinacija s

HCT-om, postoji mogućnost sniženja koncentracije HCT-a u serumu.

- Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su izolirani slučajevi povišenja međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) u bolesnika koji su istodobno liječeni varfarinom. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, u bolesnika koji se istovremeno liječe oralnim antikoagulansima.

U farmakokinetičkim ispitivanjima u kojima su primijenjene pojedinačne doze u mladih zdravih ispitanika nije uočena značajna interakcija između memantina i gliburida/metformina.

U kliničkom ispitivanju u mladih zdravih ispitanika nije uočen značajan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin nije *in vitro* inhibirao CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenazu koja sadrži flavin, epoksid hidrolazu niti sulfaciju.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni memantina i/ili donepezila u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak donepezila, ali su pokazala perinatalnu i postnatalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti memantina na životinjama ukazuju na postojanje mogućnosti smanjenja intrauterinog rasta pri izloženosti dozama istim ili nešto višim od terapijskih doza u ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se koristiti ovaj lijek tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako je to neophodno.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se memantin i donepezil u mlijeko dojilja.

Studije pokazuju da se donepezil izlučuje u mlijeko štakora. Uzimajući u obzir lipofilnost memantina, vjerojatno je i njegovo izlučivanje u mlijeko dojilja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Žene koje uzimaju Amzelix ne smiju dojit.

##### Plodnost

Nema dovoljno dostupnih podataka vezanih za učinak memantina ili donepezila na plodnost.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak memantina na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

I donepezil i memantin imaju blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, pa ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

Umjereni do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje smanjenu sposobnosti upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, donepezil može uzrokovati umor, omaglicu i mišićne grčeve.

Nadležni liječnik mora redovito procjenjivati sposobnosti bolesnika za upravljanje vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost nuspojava je kod istovremene primjene donepezila i memantina slična kao kod njihove odvojene primjene.

### Donepezil

Najčešće zabilježene nuspojave su dijareja, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje i nesаница.

### Memantin

U kliničkim ispitivanjima kod blage do teške demencije, u kojima je 1784 bolesnika liječeno memantinom, a 1595 ih je dobivalo placebo, sveukupna stopa učestalosti nuspojave u skupini liječenoj memantinom nije se razlikovala od stope učestalosti nuspojave u skupini koja je primala placebo; nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine. Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale s većom učestalošću u skupini bolesnika liječenih memantinom nego u skupini koja je uzimala placebo bile su omaglica (6,3% naspram 5,6%), glavobolja (5,2% naspram 3,9%), konstipacija (4,6% naspram 2,6%), somnolencija (3,4% naspram 2,2%) i hipertenzija (4,1% naspram 2,8%).

### Tablični popis nuspojave

Nuspojave prikazane u tablici prijavljene su u kliničkim ispitivanjima tijekom odvojene primjene memantina i donepezila te nakon stavljanja oba lijeka u promet.

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, koristeći iduću konvenciju: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojave povezanih sa zasebnim komponentama lijeka	
	Donepezil	Memantin
Infekcije i infestacije		
Obična prehlada	Često	-
Gljivične infekcije	-	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava		
Preosjetljivost na lijek	-	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Anoreksija	Često	-
Psihijatrijski poremećaji		
Somnolencija	-	Često
Konfuzija	-	Manje često
Halucinacije	Često <sup>2</sup>	Manje često <sup>5</sup>
Psihotične reakcije	-	Nepoznato <sup>6</sup>
Agitacija	Često <sup>2</sup>	-
Agresivno ponašanje	Često <sup>2</sup>	-
Abnormalni snovi i noćne more	Često <sup>2</sup>	-
Povećan libido, hiperseksualnost	Nepoznato	
Poremećaji živčanog sustava		
Omaglica	Često	Često
Poremećaj ravnoteže	-	Često
Abnormalni hod	-	Manje često
Napadaji <sup>1</sup>	Manje često	Vrlo rijetko
Sinkopa <sup>1</sup>	Često	-
Nesаница	Često	-
Ekstrapiramidalni simptomi	Rijetko	-
Neuroleptični maligni sindrom	Vrlo rijetko	-
Pleurotonus (Pisa sindrom)	Nepoznato	
Srčani poremećaji		
Zatajenje srca	-	Manje često
Bradikardija	Manje često	-

Sinus-atrijski blok/atrioventrikularni blok	Rijetko	-
Polimorfna ventrikularna tahikardija, uključujući <i>torsade de pointes</i> , produljen QT interval na elektrokardiogramu	Nepoznato	-
<b>Krvožilni poremećaji</b>		
Hipertenzija	-	Često
Venska tromboza/tromboembolija	-	Manje često
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		
Dispneja	-	Često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
Konstipacija	-	Često
Povraćanje	Često	Manje često
Pankreatitis <sup>2</sup>	-	Nepoznato
Dijareja	Vrlo često	-
Mučnina	Vrlo često	-
Smetnje u abdomenu	Često	-
Gastrointestinalno krvarenje	Manje često	-
Ulkus želuca i dvanaesnika	Manje često	-
Hipersalivacija	Manje često	-
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		
Povišeni rezultati testa jetrene funkcije	-	Često
Hepatitis	-	Nepoznato
Disfunkcija jetre uključujući hepatitis <sup>***</sup>	Rijetko	-
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
Osip	Često	-
Svrbež	Često	-
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		
Mišićni grčevi	Često	-
Rabdomioliza <sup>4</sup>	Vrlo rijetko	-
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog tkiva</b>		
Urinarna inkontinencija	Često	-
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		
Glavobolja	Vrlo često	Često
Umor	Često	Manje često
Bol	Često	-
<b>Pretrage</b>		
Manji porast koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu	Manje često	-
<b>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</b>		
Nezgode, uključujući padove	Često	-

<sup>1</sup> Kod praćenja bolesnika sa sinkopom ili napadajima mora se uzeti u obzir mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza (vidjeti dio 4.4.)

<sup>2</sup> Prijavljeni slučajevi halucinacija, abnormalnih snova, noćnih mora, agitacije ili agresivnog ponašanja povukli su se sa smanjenjem doze ili prekidom liječenja.

<sup>3</sup> U slučajevima neobjašnjive disfunkcije jetre mora se razmotriti prekid liječenja donepezilom.

<sup>4</sup> Prijavljeno je da rabdomioliza nastupa neovisno o neuroleptičkom malignom sindromu, te je usko vremenski povezana s početkom liječenja donepezilom ili povećanjem doze.

<sup>5</sup> Halucinacije su opažene uglavnom u bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

<sup>6</sup> Izolirani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom iskustvu.



### Opis odabranih nuspojava

Alzheimerova bolest povezuje se s depresijom, suicidalnim mislima i suicidom. Ove nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih memantinom.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

Nema podataka o istovremenom predoziranju donepezilom i memantinom.

### *Simptomi*

#### Simptomi povezani s donepezilom

Procijenjeni medijan letalne doze donepezilklorida nakon primjene jedne peroralne doze u miševa i štakora je 45 i 32 mg/kg ili približno 225 i 160 puta viša doza od najviše preporučene u ljudi (10 mg na dan). Znakovi kolinergične stimulacije povezani s primjenom doze primijećeni su u životinja, a uključuju smanjeno spontano kretanje, inklinirajuću poziciju, teturanje, lakrimaciju, kloničke konvulzije, respiratornu depresiju, salivaciju, miozu, fascikulaciju i nižu temperaturu površine tijela.

Predoziranje s inhibitorima kolinesteraze može rezultirati kolinergičnom krizom koju karakterizira teška mučnina, povraćanje, salivacija, znojenje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije. Moguća je povećana slabost mišića koja može rezultirati smrću ukoliko se radi o respiratornim mišićima.

#### Simptomi povezani s memantinom

Relativno velika predoziranja (200 mg, odnosno, 105 mg/dan tijekom 3 dana) povezana su ili samo sa simptomima umora, slabosti i/ili proljeva, ili nema simptoma. U slučajevima predoziranja s dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom, bolesnici su opisivali simptome vezane uz središnji živčani sustav (konfuziju, uspavanost, somnolenciju, vrtoglavicu, agitaciju, agresiju, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalne simptome (povraćanje i proljev).

U najekstremnijem slučaju predoziranja, bolesnik je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina s učincima na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, a nakon toga diplopija i agitacija). Bolesnik je liječen simptomatski i plazmaferezom te se oporavio bez trajnih posljedica.

U drugom slučaju predoziranja velikom dozom, bolesnik je također preživio, te se oporavio. Bolesnik je oralno uzeo 400 mg memantina, nakon čega je imao simptome vezane uz središnji živčani sustavi (nemir, psihoza, vizualne halucinacije, prokonvulzivnost, somnolencija, stupora i besvjesno stanje).

### Liječenje

Kao i u svakom slučaju predoziranja, moraju se provesti opće suportivne mjere.

Tercijarni antikolinergici poput atropina mogu se koristiti kao antidoti kod predoziranja donepezilkloridom. Preporučuje se intravenski atropin sulfat titriran do postizanja učinka: inicijalna doza od 1,0 do 2,0 mg iv. dok su sljedeće doze ovisne o kliničkom odgovoru. Atipični odgovori u krvnom tlaku i otkucajima srca primijećeni su nakon primjene ostalih kolinomimetika u kombinaciji s kvaternarnim antikolinergicima kao što je glikopiroilat. Nije poznato mogu li se donepezilklorid i/ili njegovi metaboliti odstraniti dijalizom (hemodijalizom, peritonealnom dijalizom ili hemofiltracijom).

U slučaju predoziranja memantinom, liječenje treba biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje memantinom. Treba koristiti standardne kliničke postupke za

uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca, primjenu medicinskog ugljena (prekidanje potencijalne enterohepatičke recirkulacije), zakiseljavanje urina te forsiranu diurezu, kako je prikladno.

U slučaju znakova i simptoma općenite pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava treba razmotriti pažljivo simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Lijekovi protiv demencije. ATC oznaka: N06DA52

#### Mehanizam djelovanja

Klinički simptomi Alzheimerove bolesti povezani su s nedostacima u kolinergičkom i glutamatergičnom sustavu neurotransmitera, za koje se smatra da igraju ključnu ulogu u pamćenju i učenju.

Axoma je fiksna kombinacija donepezila - specifičnog reverzibilnog inhibitora acetilkolinesteraze i nekompetitivnog antagonista NMDA-receptora – memantina. Inhibitori kolinesteraze, poput donepezila, povećavaju koncentraciju neurotransmitera acetilkolina i pojačavaju kolinergički prijenos. Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. On modulira učinke patološki povišenih toksičnih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Nema dokaza da donepezil ili memantin sprječavaju ili smanjuju neurodegeneraciju u bolesnika s Alzheimerovom bolešću.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedeno je randomizirano, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 404 bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom (početna MMSE ocjena 5-14, prosječna dob 74,5 godina, 17% muškaraca), koji su već bili na stabilnoj dozi donepezila, većina na 10 mg/dnevno. Ispitanici su ravnomjerno randomizirani da uz donepezil primaju placebo ili memantin, postupno titriran do doze od 20 mg/dan. Primarni ishodi ispitivanja bile su promjene u ocjenama testova iz kognitivne (SIB, od 0 do 100 bodova) i funkcionalne (ADCS-ADL<sub>19</sub>, od 0 do 54 boda) domene, u odnosu na ocjene na početku ispitivanja. Nakon 24 tjedna (LOCF metodom obrade podataka) pokazani su značajno bolji rezultati u korist kombinacije donepezil + memantin u odnosu na donepezil + placebo za SIB ocjenu [0,9 (0,67) prema -2,5 (0,69), p<0,001] i ADCS-ADL<sub>19</sub> ocjenu [-2,0 (0,5) prema -3,4 (0,51), p=0,03]. Sekundarni ishodi ispitivanja iz funkcionalne domene (CIBIC i BGP Care Dependency Subscale) te neuropsihijatrijskog stanja (NIB) pokazali su značajan doprinos liječenja memantinom. Zbog nuspojava liječenje je prekinulo 15 (7,4%) bolesnika iz skupine na kombinaciji i 25 (12,4%) bolesnika iz placebo-skupine. U skupini na memantinu dvije nuspojave bile su dvostruko učestalije u odnosu na skupinu na placebo: konfuzija u 16 (7,9%) prema 4 (2,0%) bolesnika i glavobolja u 13 (6,4%) prema 5 (2,5%) bolesnika.

U mrežnoj meta-analizi 54 klinička ispitivanja u bolesnika s različitim stupnjem Alzheimerove bolesti uspoređena je učinkovitost i neškodljivost donepezila i memantina kao monoterapije te njihove kombinacije s placebom. U usporedbi s placebom, kombinirana terapija bila je učinkovitija u kognitivnoj domeni: mjereno ADAS-cog ljestvicom srednja razlika (SR) iznosila je -5,01 bodova, uz 95% intervale pouzdanosti (IP) od -10,73 do 0,86, a mjereno SIB ljestvicom SR je iznosila 9,61 bodova, uz 95% IP od 2,29 do 16,97. U globalnoj domeni, mjereno CGI ljestvicom, SR je iznosila -2,88 bodova, uz 95% IP od -6,04 do 0,40; u domeni dnevnih aktivnosti, mjereno kombinacijom ljestvica ADCS-ADL i ADL SR je iznosila 13,06 bodova, uz 95% IP od -34,04 do 58,92; u neuropsihijatrijskoj domeni prema NPI ljestvici SR je iznosila -6,84 boda, uz 95% IP od -10,62 do -2,82 u korist kombinacije. Kombinacija memantina i donepezila u usporedbi s monoterapijama pokazala je bolje rezultate u svim parametrima učinkovitosti.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Amzelix u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### *Donepezil/memantin*

U farmakokinetičkom ispitivanju u mlađih zdravih ispitanika nisu utvrđene klinički relevantne interakcije između memantina nakon jednokratne oralne doze i donepezila u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih oralnih doza. Pri tome memantin nije utjecao na razinu inhibicije acetilkolina u eritrocitima, inducirane višekratnim dozama donepezila.

U ispitivanju bioekvivalencije u zdravih ispitanika lijek Amzelix bio je bioekvivalentan istovremeno primijenjenim originalnim jedno-komponentnim lijekovima donepezila i memantina u ekvivalentnim dozama.

Koncentracije memantina i donepezila u plazmi u bolesnika s Alzheimerovom bolešću usporedive su s onima dobivenim u mladim zdravih ispitanika.

### *Donepezil*

#### Apsorpcija

Najviša razina u plazmi se postiže otprilike 3 do 4 sata nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi i površine ispod krivulje koncentracije u plazmi povećavaju se razmjerno s dozom. Poluvrijeme eliminacije je približno 70 sati te primjena višestrukih doza jednom dnevno rezultira postupnim približavanjem stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 tjedna od početka terapije. Jednom kada se postigne stanje dinamičke ravnoteže, koncentracije donepezila u plazmi i s tim u vezi farmakodinamička aktivnost pokazuju vrlo malu varijabilnost tijekom dana.

#### Distribucija

Oko 95 % donepezila veže se na proteine u plazmi. Nije poznat protein plazme koji veže aktivni metabolit 6-O-desmetil donepezil. Raspodjela donepezila u različitim tkivima tijela nije dostatno ispitana. U studiji provedenoj u zdravih muškaraca, 240 sati nakon oralne primjene doze od 5 mg <sup>14</sup>C-označenog donepezilklorida, otprilike 28 % označenog donepezila ostalo je neotkriveno. Ovo ukazuje na to da donepezil i/ili njegovi metaboliti mogu ostati u tijelu više od 10 dana.

#### Biotransformacija/eliminacija

Donepezil se izlučuje nepromijenjen urinom i metabolizira se sustavom citokroma P450 u višestruke metabolite, od kojih nisu svi identificirani. Nakon primjene doze od 5 mg <sup>14</sup>C-označenog donepezilklorida, radioaktivnost u plazmi, izražena u postotku primijenjene doze, bila je prisutna kao nepromijenjen donepezil (30 %), 6-O-desmetil donepezil (11% - jedini metabolit koji pokazuje aktivnosti slične donepezilu), donepezil cis-N-oksidi (9 %), 5-O-desmetil donepezil (7 %) i glukuronid konjugat 5-O-desmetil donepezil (3 %). Otprilike 57 % od ukupno primijenjene radioaktivnosti je ponovno dobiveno iz urina (17 % kao nepromijenjeni donepezil), a 14,5 % je ponovno dobiveno iz fecesa, što ukazuje na biotransformaciju i urinarno izlučivanje kao primarne putove eliminacije. Nema podataka koji bi ukazivali na enterohepatično cirkuliranje donepezila i/ili njegovih metabolita.

### *Memantin*

#### Apsorpcija

Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Vrijednost  $T_{max}$  je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju memantina.

#### Distribucija

Dnevne doze od 20 mg dovode do plazmatskih koncentracija memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) s velikim inter-individualnim razlikama. Pri

primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg, izračunat je srednji omjer cerebrospinalni likvor (CSL)/serum od 0,52. Volumen raspodjele je oko 10 l/kg. Oko 45% memantina veže se na proteine plazme.

#### Biotransformacija

U ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti u ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataliziran citokromom P 450.

#### Eliminacija

Memantin se eliminira monoeksponencijalno s terminalnim  $t_{1/2}$  od 60 do 100 sati. U osoba s normalnom funkcijom bubrega, ukupni klirens ( $Cl_{tot}$ ) iznosi do 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, te se dio ukupnog bubrežnog klirensa postiže tubularnom sekrecijom.

U ispitivanju u kojem je korišten oralno primijenjen <sup>14</sup>C-memantin, uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, više od 99% izlučeno je putem bubrega.

Prolaz memantina kroz bubreg također uključuje i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Stopa bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4).

#### Linearnost

Ispitivanja u zdravih osoba pokazala su linearnu farmakokinetiku u rasponu oralnih doza od 10 do 40 mg.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pri dozi od 20 mg memantina dnevno, razine u CSL-u odgovaraju  $ki$ -vrijednosti ( $ki$  = konstanta inhibicije) memantina, koja u frontalnom korteksu kod ljudi iznosi 0,5  $\mu$ mol.

### **5.3. Neeklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### *Donepezil*

Ispitivanja na životinjama pokazuju da su toksični učinci donepezila uglavnom posljedica njegovog farmakološkog djelovanja te da nastaju zbog pretjerane aktivacije kolinergičkog sustava.

Donepezilklorid nije imao učinak na plodnost štakora i nije bilo dokaza teratogenosti ni u štakora ni u kunića. Međutim, oralna primjena donepezila (10 mg/kg/dan) štakorima tijekom kasne gestacije i tijekom laktacije rezultirala je blagim porastom mrtvorođenih i nešto manjim preživljavanjem mladunčadi do 4. postporođajnog dana. Doza bez učinka (NOAEL) od 3 mg/kg/dan približno je 2,5 puta veća od maksimalne preporučene doze donepezila.

Donepezil nije pokazao mutagenost u testovima promjena stanica bakterija i sisavaca. Neki klastogeni učinci su primijećeni u *in vitro* uvjetima pri koncentracijama koje su toksične za stanice i približno 3000 puta više od koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočeni klastogeni ili ostali genotoksični učinci mikronukleusa miševa u *in vivo* uvjetima. U ispitivanjima dugoročne kancerogenosti na miševima i štakorima nije uočen kancerogeni potencijal.

#### *Memantin*

U kratkoročnim ispitivanjima na štakorima, memantin je, kao i drugi NMDA-antagonisti, uzrokovao neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (Olney lezije) samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Ataksija i drugi neeklinički znakovi prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da učinci nisu bili primijećeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i drugim životinjskim vrstama, klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, nekonzistentno su se javljale

očne promjene, koje nisu zabilježene u majmuna. Specifičnim oftalmoskopskim pregledima u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrivene promjene na očima.

Kod glodavaca je primijećena fosfolipidoza u plućnim makrofagima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Poznato je da taj učinak imaju i drugi lijekovi s kationskim amfifilnim svojstvima. Moguća je veza između nakupljanja memantina u lizosomima i vakuolizacije uočene u plućima. Kako je ovaj učinak opažen samo u glodavaca kod primjene visokih doza memantina, klinički značaj tih nalaza nije poznat.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na štakorima primijećena je blaga maternalna toksičnost, smanjenje rasta mladunčadi i zastoj u razvoju fetusa. NOAEL utvrđen u ovom ispitivanju za prenatalnu toksičnost (6 mg/kg) približno je 3 puta veći od maksimalne preporučene doze memantina. Mogući rizik za ljude nije poznat.

Memantin nije bio teratogen u štakora i kunića. Nisu primijećeni učinci na plodnost štakora.

U standardnim testovima genotoksičnosti nije uočen mutageni potencijal memantina. U ispitivanjima dugoročne kancerogenosti na miševima i štakorima nije uočen kancerogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična  
povidon K25  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat  
hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE/PVC/Aluminijskim blisterima, u kutiji

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i rukovanje lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alpha-Medical d.o.o.  
Dragutina Golika 36  
10000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-362759035

Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete: HR-H-641574453

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10/2023