SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Alzkar 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Alzkar 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alzkar 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg donepezilklorida u obliku donepezilklorid hidrata (što odgovara 9,12 mg donepezila) i 10 mg memantinklorida (što odgovara 8,31 mg memantina).

Alzkar 10 mg/20 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg donepezilklorida u obliku donepezilklorid hidrata (što odgovara 9,12 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 obložena tableta

Alzkar 10 mg/10 mg filmom obložene tablete su plave, okrugle i konveksne filmom obložene tablete, promjera 9,0 mm ± 0,2 mm.

Alzkar 10 mg/20 mg filmom obložene tablete su bijele do bjelkaste, okrugle i konveksne filmom obložene tablete, promjera 9,0 mm ± 0,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alzkar 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 istim dozama kao u kombinaciji.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena dnevna doza je jedna tableta odgovarajuće jačine. Fiksna kombinacija nije primjerena kao početna terapija.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju bolesnici trebaju biti kontrolirani istodobno primijenjenim stabilnim dozama donepezila i memantina. Doza fiksne kombinacije treba se temeljiti na dozama pojedinih komponenti kombinacije u trenutku zamjene.
Ako je potrebna promjena doze, titraciju je potrebno provesti individualnim komponentama. Najviša preporučena dnevna doza je 10 mg donepezila i 20 mg memantina.

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Terapija treba započeti tek ako je na raspolaganju njegovatelj koji će

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka.

Terapija održavanja može se nastaviti dokle god postoji terapijska korist za bolesnika. Stoga je potrebno redovito ponovo ocjenjivati kliničku korist i toleranciju bolesnika na liječenje, u skladu s važećim kliničkim smjernicama. 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.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze.

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

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min), dnevna doza memantina 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 memantina/dan prema sljedećoj 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 memantina treba biti 10 mg dnevno.

Doza lijeka Alzkar 10 mg/10 mg je jedino prikladna u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, prethodno stabiliziranih odgovarajućim dozama svake od sastavnica lijeka.

Oštećenje funkcije jetre
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. Nije potrebna prilagodba doze memantina.

Nisu dostupni podaci o primjeni donepezila i memantina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Primjena donepezila i memantina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija
Ne preporučuje se primjena lijeka Alzkar u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Alzkar treba uzeti kroz usta, navečer, pred spavanje.

U slučaju poremećaja spavanja uključujući abnormalne snove, noćne more ili nesanicu (također vidjeti dio 4.8), treba razmotriti uzimanje lijeka Alzkar u jutarnjim satima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na donepezil, memantin, derivate piperidina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi koje se odnose na donepezil i memantin su primjenjive i na lijek Alzkar.

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

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, nekompenzirano 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) zbog donepezila. 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. nekompenzirano 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 od pojave ulkusa, npr. onih koji imaju ulkusnu bolest u anamnezi ili onih koji istodobno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL). Ipak, klinička ispitivanja donepezila nisu pokazala povećanje incidencije bolesti peptičkog ulkusa 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.

Neurološka stanja
Napadaji: Smatra se da kolinomimetici poput donepezila mogu uzrokovati generalizirane napadaje. Međutim, aktivnost napadaja se također može manifestirati kao Alzheimerova bolest.
Kolinomimetici također imaju potencijal uzrokovati egzacerbaciju ili inducirati ekstrapiramidalne simptome.
Epilepsija: Zbog memantina se preporučuje oprez kod primjene lijeka u bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

Neuroleptični maligni sindrom (NMS)
Neuroleptični maligni sindrom (NMS), potencijalno po život opasno stanje, karakterizirano hipertermijom, ukočenosti mišića, nestabilnosti autonomnog živčanog sustava, promijenjenom razinom svijesti te povišenom razinom kreatin fosfokinaze u serumu, zabilježen je vrlo rijetko uz primjenu donepezila, osobito u bolesnika koji istodobno uzimaju antipsihotike. Dodatni znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) 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.

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 (također vidjeti dio 4.5).

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

Respiratorna stanja
Zbog kolinomimetičkih djelovanja, inhibitore kolinesteraze potrebno je pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu donepezila s drugim inhibitorima acetilkolinesteraze, agonistima ili antagonistima kolinergičkog sustava.

Teško oštećenje funkcije jetre
Nema podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Smrtnost zbog donepezila 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 u 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%) uz placebo. Kombinirana stopa smrtnosti za sva tri VaD ispitivanja u skupini liječenoj donepezilkloridom (1,7%) bila je brojčano veća od one u placebo skupini (1,1%), međutim, ova razlika nije bila statistički značajna. Pokazalo se da je većina smrtnih slučajeva u bolesnika koji su uzimali ili donepezilklorid ili placebo bila posljedica različitih vaskularnih uzroka koji su se i mogli očekivati u ovoj starijoj populaciji s podležećim vaskularnim bolestima. Analiza svih ozbiljnih ishoda vaskularnih događaja (s fatalnim ishodom ili ne) pokazala je da nema razlike u stopi njihove pojave između skupine bolesnika koja je primala donepezilklorid u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

U objedinjenim provedenim ispitivanjima Alzheimerove bolesti (n=4146) i tijekom usporedbe s ispitivanjima kod drugih demencija, uključujući i ispitivanja kod vaskularne demencije (ukupni n=6888), stopa smrtnosti u placebo skupini brojčano je premašila smrtnost u skupini koja je primala donepezilklorid.

Čimbenici koji mogu povisiti pH urina
Neki čimbenici koji mogu povisiti pH urina mogu zahtijevati pažljivo nadziranje bolesnika jer stopa eliminacije memantina može biti smanjena (vidjeti dio 5.2 “Eliminacija”). 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 nekroze (RTA) ili teških infekcija mokraćnog sustava uzrokovanih bakterijama roda *Proteus*.

Pomoćne tvari
Alzkar sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije vezane uz primjenu fiksne kombinacije
U višedoznim farmakokinetičkim ispitivanjima u mladih zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene relevantne interakcije između donepezila i memantina.

Sve interakcije koje su zabilježene uz individualnu primjenu donepezila i memantina mogu se javiti i uz primjenu ovog lijeka.

Interakcije donepezila
Za donepezil su prijavljeni slučajevi produljenja QTc intervala i *torsade de pointes*. Savjetuje se oprez kad se donepezil primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

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, escitopram, amitriptilin)
druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimozid, ziprasidon)
određene antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin)

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

- Donepezil 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 donepezila.
- 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 ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, ketokonazol je povećao prosječne koncentracije donepezila za približno 30%.
- Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol mogu sniziti razine donepezila. Kako je snaga inhibicijskog ili indukcijskog učinka nepoznata, takvu je kombinaciju lijekova potrebno primjenjivati uz oprez.
- Donepezil može interferirati s lijekovima koji imaju antikolinergično djelovanje. Postoji i mogućnost sinergističkog djelovanja uz istodobno liječenje lijekovima kao što su sukcinilkolin, drugi neuromuskularni blokatori, kolinergični agonisti ili beta blokatori koji utječu na srčanu provodljivost.

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 uz istodobno liječenje 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 dekstrometorfan (također vidjeti dio 4.4). 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) 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 ustanovljena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, u bolesnika koji se istodobno 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.

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni donepezila i/ili memantina 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.
Alzkar se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije neophodno.

Dojenje
Donepezil se izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se donepezil u mlijeko dojilja, a nema kliničkih ispitivanja u dojilja. Nije poznato izlučuje li se memantin u mlijeko dojilja, ali uzimajući u obzir lipofilnost memantina, vjerojatnost postoji.
Stoga, žene koje uzimaju lijek Alzkar ne smiju dojiti.

Plodnost
Ispitivanja na životinjama oba spola nisu pokazala učinak memantina na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

I donepezil i memantin blago do umjereno utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, pa ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje smanjenu sposobnost upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, donepezil može uzrokovati umor, omaglicu i mišićne grčeve, najčešće na početku liječenja ili kod povećanja doze.
Nadležni liječnik mora redovito procjenjivati sposobnosti bolesnika za upravljanje vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće zabilježene nuspojave donepezila su dijareja, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje i nesanica.

U kliničkim ispitivanjima kod blage do teške demencije, u kojima je 1784 bolesnika liječeno memantinom, a 1595 ih je dobivalo placebo, sveukupna stopa učestalosti nuspojava u skupini liječenoj memantinom nije se razlikovala od stope učestalosti nuspojava 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 nuspojava
Nuspojave prijavljene tijekom odvojene primjene memantina i donepezila prikazane su u tablici u nastavku, prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	
Često	Obična prehlada[d]
Manje često	Gljivične infekcije[m]
Poremećaji imunološkog sustava	

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

Često	Preosjetljivost na lijek[m]
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Anoreksija[d]
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Halucinacije[d+1,m+2], agitacija[d+1], agresivno ponašanje[d+1], abnormalni snovi i noćne more[d+1], somnolencija[m]
Manje često	Konfuzija[m]
Nepoznato	Psihotične reakcije[m+3], povećani libido[d], hiperseksualnost[d]
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omaglica[d,m], sinkopa[d+4], nesanica[d], poremećaj ravnoteže[m]
Manje često	Napadaji[d+4,m], abnormalni hod[m]
Rijetko	Ekstrapiramidalni simptomi[d]
Vrlo rijetko	Neuroleptični maligni sindrom[d]
Nepoznato	*Pleurothotonus* (Pisa sindrom)[d]
Srčani poremećaji	
Manje često	Bradikardija[d], zatajenje srca[m]
Rijetko	Sinus-atrijski blok/atrioventrikularni blok[d]
Nepoznato	Polimorfna ventrikularna tahikardija, uključujući *torsade de pointes*, produljen QT interval na elektrokardiogramu[d]
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija[m]
Manje često	Venska tromboza/tromboembolija[m]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Dispneja[m]
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Dijareja[d], mučnina[d]
Često	Povraćanje[d,m], smetnje u abdomenu[d], konstipacija[m]
Manje često	Gastrointestinalno krvarenje[d], ulkus želuca i dvanaesnika[d], hipersalivacija[d]
Nepoznato	Pankreatitis[m+3]
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povišeni rezultati testa jetrene funkcije[m]
Rijetko	Disfunkcija jetre uključujući hepatitis[d+5,m]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip[d], pruritus[d]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Mišićni grčevi[d]
Vrlo rijetko	Rabdomioliza[d+6]
Poremećaji bubrega i mokraćnog tkiva	
Često	Urinarna inkontinencija[d]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Glavobolja[d,m]
Često	Umor[d,m], bol[d]
Pretrage	
Manje često	Manji porast koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu[d]
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	Nezgode, uključujući padove[d]

[d] Nuspojave zabilježene uz monoterapiju donepezilom

[m] Nuspojave zabilježene uz monoterapiju memantinom

[1] Prijavljeni slučajevi halucinacija, abnormalnih snova, noćnih mora, agitacije ili agresivnog ponašanja povukli su se sa smanjenjem doze ili prekidom liječenja.

[2] Halucinacije su opažene uglavnom u bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

[3] Izolirani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom iskustvu.

[4] Kod praćenja ispitanika sa sinkopom ili napadajima mora se uzeti u obzir mogućnost srčanog bloka ili

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

dugih sinusnih pauza (vidjeti dio 4.4)
[5] U slučajevima neobjašnjive disfunkcije jetre, mora se razmotriti prekid liječenja donepezilom.
[6] Prijavljeno je da rabdomioliza nastupa neovisno o neuroleptičkom malignom sindromu, te je usko vremenski povezana s početkom liječenja donepezilom ili povećanjem doze.

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 istodobnom predoziranju donepezilom i memantinom u ljudi.

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

Relativno velika predoziranja (200 mg, odnosno 105 mg/dan memantina 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 najesktremnijem 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 sustav, kao što su nemir, psihoza, vizualne halucinacije, prokonvulzivnost, somnolencija, stupor i besvjesno stanje.

Liječenje
Kao i u svakom slučaju predoziranja, moraju se provesti opće suportivne mjere i liječenje treba biti simptomatsko.
Tercijarni antikolinergici poput atropina mogu se koristiti kao antidoti kod predoziranja donepezilom. Preporučuje se intravenski atropin sulfat titriran do postizanja učinka: inicijalna doza od 1,0 do 2,0 mg i.v., sa sljedećim dozama na temelju kliničkog odgovora. Atipični odgovori u krvnom tlaku i srčanoj frekvenciji primijećeni su nakon primjene ostalih kolinomimetika u kombinaciji s kvaternarnim antikolinergicima kao što je glikopirolat. Nije poznato mogu li se donepezil i/ili njegovi metaboliti odstraniti dijalizom (hemodijalizom, peritonealnom dijalizom ili hemofiltracijom).

U slučaju predoziranja memantinom, ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Treba koristiti standardne kliničke postupke za uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca,

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

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, ATK oznaka: N06DA52

Mehanizam djelovanja
Alzkar sadrži dvije djelatne tvari: donepezil i memantin. Te dvije sastavnice predstavljaju kolinergički i glutamatergički sustav neurotransmitera, a obje se povezuju s kliničkim simptomima Alzheimerove bolesti. U usporedbi s monoterapijom donepezilom, kombinirani i aditivni učinci ove dvije djelatne tvari u bolesnika rezultiraju poboljšanjem simptoma Alzheimerove bolesti.

Donepezilklorid je specifičan i reverzibilan inhibitor acetilkolinesteraze, predominantne kolinesteraze u mozgu. Donepezilklorid je u *in vitro* uvjetima 1000 puta potentniji inhibitor ovog enzima od butirilkolinesteraze, enzima koji je uglavnom prisutan izvan središnjeg živčanog sustava.
Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. Memantin modulira učinke patološki povišenih toksičnih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Farmakodinamički učinci
U bolesnika s Alzheimerovom demencijom koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, primjena pojedinačne dnevne doze od 5 mg ili 10 mg donepezila rezultirala je inhibicijom acetilkolinesterazne aktivnosti u stanju ravnoteže (mjerene na membranama eritrocita) od 63,6% odnosno 77,3%, mjereno nakon primjene doze. Pokazalo se da inhibicija acetilkolinesteraze (AchE) u crvenim krvnim stanicama pomoću donepezila korelira s promjenama ADAS-cog, osjetljive skale koja ispituje određene aspekte kognicije. Potencijal donepezila za promjenu tijeka podležeće neuropatologije nije bio ispitivan. Stoga, ne može se smatrati da donepezil ima bilo kakvog učinka na progresiju bolesti.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Donepezil
Učinkovitost liječenja blage do umjerene Alzheimerove demencije ispitana je u četiri klinička ispitivanja donepezila u usporedbi s placebom: 2 ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci i 2 ispitivanja u trajanju od 1 godinu.
U 6-mjesečnom kliničkom ispitivanju napravljena je analiza po dovršetku liječenja donepezilom, primjenom kombinacije tri kriterija djelotvornosti: ADAS-Cog (mjera kognitivnih performansi), dojma o promjeni na temelju utiska ispitivača tijekom intervjua, uz informacije od strane njegovatelja (engl. *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*, CIBIC – mjera globalne funkcije) i podskale za mjerenje dnevnih aktivnosti od skale za ocjenu kliničke demencije (mjera sposobnosti funkcioniranja u zajednici, kod kuće, bavljenja hobijima i održavanja osobne higijene). Za bolesnike koji su zadovoljili kriterije navedene u nastavku smatralo se da su odgovorili na liječenje.

Odgovor = Poboljšanje ADAS-Cog za najmanje 4 boda
Bez pogoršanja CIBIC +
Bez pogoršanja podskale za mjerenje dnevnih aktivnosti od skale za ocjenu kliničke demencije

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

	% odgovora	
	Populacija predviđena za liječenje (ITT populacija) n=365	Procijenjena populacija n=352
Placebo skupina	10%	10%
Skupina koja je uzimala donepezil 5 mg tablete	18%*	18%*
Skupina koja je uzimala donepezil 10 mg tablete	21%*	22%**

* p<0,05
** p<0,01

Donepezil proizvodi o dozi ovisno statistički značajno povećanje postotka bolesnika koji su ocijenjeni da su odgovorili na liječenje.

Memantin
Pivotalno ispitivanje monoterapije memantinom u populaciji bolesnika koji su bolovali od umjerene do teške Alzheimerove bolesti (ukupni početni skorovi u mini ispitivanju mentalnog statusa (engl. *mini mental state examination*, MMSE) od 3 do 14) uključivalo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. Ispitivanje je pokazalo povoljne učinke nakon 6 mjeseci liječenja memantinom u usporedbi s placebom (na temelju analize slučajeva pomoću dojma o promjeni na temelju utiska ispitivača tijekom intervjua, uz informacije od strane njegovatelja (CIBIC-plus): p=0,025; kooperativnog ispitivanja Alzheimerove bolesti – aktivnosti dnevnog života (ADCS-ADLsev): p=0,003; baterije testova za teška oštećenja (engl. *severe impairment battery*, SIB): p=0,002).

Pivotalno ispitivanje monoterapije memantinom u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (MMSE ukupni skorovi na početku od 10 do 22) uključivalo je 403 bolesnika. Bolesnici liječeni memantinom pokazali su statistički značajno bolje učinke od bolesnika koji su uzimali placebo u mjerama primarnog ishoda: skala za procjenu Alzheimerove bolesti (ADAS-Cog) (p=0,003) i CIBIC-plus (p=0,004) u 24. tjednu (zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF)).

U drugo ispitivanje monoterapije blage do umjerene Alzheimerove bolesti randomizirano je ukupno 470 bolesnika (MMSE ukupni skorovi na početku od 11 do 23). U prospektivno definiranim primarnim analizama statistička značajnost nije postignuta za mjeru primarnog ishoda za djelotvornost u 24. tjednu.

Metaanaliza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (MMSE skorovi < 20) iz šest ispitivanja faze III, kontroliranih placebom, 6-mjesečnih ispitivanja (uključujući ispitivanja monoterapije i ispitivanja s bolesnicima na stabilnoj dozi inhibitora kolinesteraze) pokazala su da postoji statistički značajna razlika u korist liječenja memantinom u kognitivnoj, globalnoj i funkcionalnoj domeni. Kad je u bolesnika identificirano istodobno pogoršanje u sve tri domene, rezultati su pokazali statističke učinke memantina u sprečavanju pogoršanja, obzirom da u je dvostruko više bolesnika koji su primali placebo od onih liječenih memantinom zabilježeno pogoršanje u sve tri domene (21% naspram 11%, p<0,0001).

Kombinirana primjena donepezila i memantina
Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno je u 404 bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni početni skorovi u mini ispitivanju mentalnog statusa (engl. *mini mental state examination*, MMSE) od 5 do 14). Bolesnici su randomizirani na primitak memantina (početna doza 5 mg/dan, povećavana do 20 mg/dan) ili placeba, uz stabilne doze donepezila od uglavnom 10 mg/dan. Nakon 24 tjedna promjena u ukupnim prosječnim (SE) skorovima bila je u korist donepezil-memantin kombiniranog liječenja naspram donepezil plus placebo liječenja za SIB (mogući raspon skorova, 0-100), 0,9 (0,67) naspram -2,5 (0,69), (p<0,001); ADCS-ADL19 (mogući raspon skorova, 0-54), -2,0 (0,50) naspram -3,4 (0,51), (p

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

=0,03) i CIBIC-Plus (mogući raspon skorova, 1-7), 4,41 (0,074) naspram 4,66 (0,075), (p =0,03). Sve ostale sekundarne mjere ishoda (neuropsihijatrijski registar i skala kojom promatrač procjenjuje funkcionalne i bihevioralne poremećaje u gerijatrijskih bolesnika (engl. *Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients*, BGP) pokazuju značajne koristi liječenja memantinom. Svi su ishodi izračunati korištenjem LOCF metode. Prekidi liječenja zbog štetnih događaja memantina u odnosu na placebo bili su 15 (7,4%) naspram 25 (12,4%).

Metaanaliza iz 11 randomiziranih, kontroliranih ispitivanja uspoređivala je učinke liječenja i sigurnost primjene samo donepezila naspram kombinacije memantina i donepezila u liječenju bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću. U usporedbi s bolesnicima koji su primali samo donepezil, u onih koji su primali kombinaciju donepezila i memantina zabilježeno je poboljšanje kognitivnih funkcija ($g = 0,378$, $p < 0,001$), ponašanja ($g = -0,878$, $p < 0,001$) i globalnih funkcija ($g = -0,585$, $p = 0,004$). Između skupine koja je primala kombinirano liječenje i one koja je primala samo donepezil nije bilo značajnih razlika ni u sigurnosti, niti u nuspojavama.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioekvivalencija je potvrđena između fiksne kombinacije donepezila/memantina i istodobnog doziranja odvojeno primijenjenim tabletama donepezila i memantina.

Kombinacija donepezila i memantina
Samo je slaba interakcija memantina s CYP450 enzimima otkrivena *in vitro*, a memantin se predominantno izlučuje nepromijenjen u urinu. Stoga nije za očekivati bilo kakav utjecaj donepezila na farmakokinetiku memantina. S druge strane, donepezil je supstrat i inhibitor više CYP450 enzima. Međutim, u otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju višestrukih doza u zdravih muškaraca i žena (u dobi od 18 do 35 godina) nisu zabilježene relevantne interakcije djelatnih tvari donepezila i memantina. U ovom ispitivanju, na apsorpciju memantina u stanju dinamičke ravnoteže nije značajno utjecala istodobna primjena donepezila u usporedbi s njihovom individualnom primjenom.

Donepezil
Apsorpcija
Najviša razina donepezila u plazmi se postiže otprilike 3 do 4 sata nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krivulje 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. Hrana ne utječe na apsorpciju donepezilklorida.

Distribucija
Oko 95% donepezila veže se na proteine plazme. Nije poznat protein plazme koji veže aktivni metabolit 6-O-desmetil donepezil. Raspodjela donepezila u različitim tkivima tijela nije dostatno ispitana. Međutim, u ispitivanju ravnoteže mase provedenom u zdravih muških dobrovoljaca, 240 sati nakon primjene doze od 5 mg ^{14}C-obilježenog donepezilklorida, otprilike 28% obilježenog 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 jednokratne doze od 5 mg ^{14}C-obilježenog 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-oksid (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

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

fecesa, što ukazuje na biotransformaciju i urinarno izlučivanje kao primarne putove eliminacije. Nema podataka koji bi ukazivali na enterohepatičnu recirkulaciju donepezila i/ili njegovih metabolita. Koncentracije donepezila u plazmi padaju s prosječnim poluvijekom od približno 70 sati.
Spol, rasa i pušenje u anamnezi nemaju klinički značajne učinke na koncentracije donepezila u plazmi. Farmakokinetika donepezila nije formalno proučavana ni u zdravih osoba starije dobi, niti u bolesnika s Alzheimerovom bolešću ili vaskularnom demencijom. Međutim, prosječni nivoi u plazmi bolesnika podudarni su s onima u mladih zdravih dobrovoljaca.
Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre imaju povećanu koncentraciju donepezila u stanju ravnoteže; prosječna AUC za 48% i prosječna C_{max} za 39% (vidjeti dio 4.2).

Memantin
Apsorpcija
Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Ispitivanja u dobrovoljaca pokazala su linearnu farmakokinetiku memantina u rasponu doza od 10 do 40 mg.
T_{max} je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju memantina.

Distribucija
Dnevne doze od 20 mg memantinklorida 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/Eliminacija
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 te 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataboliziran citokromom P450.
U ispitivanju u kojem je korišten oralno primijenjen ^{14}C-memantin, uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, više od 99% izlučeno je putem bubrega.
Memantin se eliminira monoeksponencijalno s terminalnim $t_{½}$ od 60 do 100 sati. U dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega, ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi do 170 ml/min/1,73 m^2, te se dio ukupnog bubrežnog klirensa postiže tubularnom sekrecijom.
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). Do alkalinizacije urina može doći uslijed drastične promjene prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu, ili uzimanja izrazito velikih količina alkalizirajućih želučanih pufera.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opsežna ispitivanja na pokusnim životinjama pokazuju da su toksični učinci donepezila uglavnom posljedica njegovog farmakološkog djelovanja te da nastaju zbog pretjerane aktivacije kolinergičkog sustava (vidjeti dio 4.9). Donepezil nije pokazao mutagenost u testovima promjene stanica bakterija i sisavaca. 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.
Donepezilklorid nije imao učinak na plodnost štakora i nije bilo dokaza teratogenosti ni u štakora, niti u kunića, ali je imao blagih učinaka na mrtvorođenje i preživljenje mladunčadi kad se primjenjivao skotnim štakoricama u 8 puta većoj dozi od one primijenjene u čovjeka.
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 neklinički znakovi prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da učinci nisu primijećeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i drugim životinjskim vrstama, klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

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. Ovaj učinak opažen samo u glodavaca kod primjene visokih doza memantina. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.
U standardnim testovima nije uočena genotoksičnost memantina. U dugoročnim ispitivanjima na miševima i štakorima nije dokazana kancerogenost.
Memantin nije bio teratogen u štakora i kunića, čak niti pri maternalno toksičnim dozama, i nije bilo štetnih učinaka memantina na plodnost. U štakora, zastoj u razvoju fetusa je primijećen pri razinama izloženosti identičnima ili malo većima od onih u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Alzkar 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
manitol
celuloza, mikrokristalična (101)
kukuruzni škrob
hidroksipropilceluloza (~95000Da)
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
Ovojnica - Opadry® II 85F20694 blue:
poli(vinilni) alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol (4000)
talk
boja indigo karmin (E132)

Alzkar 10 mg/20 mg filmom obložene tablete
manitol
celuloza, mikrokristalična (101)
kukuruzni škrob
hidroksipropilceluloza (~95000Da)
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
Ovojnica - Opadry® II 85F18422 white:
poli(vinilni) alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol (4000)
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadrţaj spremnika

Alzkar 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima od 7, 14, 28, 56 filmom obloženih tableta u PVC / PE EVOH PE / PCTFE / aluminijskim blisterima, u kutiji

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KARIAN PHARMACEUTICALS S.A.
Marathonos Ave. 138
15344 Gerakas
Grčka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alzkar 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-602870810
Alzkar 10 mg/20 mg filmom obložene tablete: HR-H-868915031

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. rujna 2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. siječnja 2026.

HALMED
11 - 03 - 2026
ODOBRENO