

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXELON 3 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Rivastigmin hidrojen tartarat 4,8 mg (3 mg rivastigmine eşdeğer bazda)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Turuncu gövdesi ve turuncu kapağı olan, gövdesinin üzerinde kırmızı baskı ile "EXELON 3 mg" yazan bir kapsül içerisinde kırık beyaz-hafif sarı renkte bir toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Alzheimer hastalığındaki veya Parkinson hastalığına eşlik eden hafif-orta şiddetteki demansın semptomatik tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Başlangıç dozu: Günde 2 defa 1,5 mg'dır. Kolinerjik ilaçların etkilerine özellikle duyarlı olduğu bilinen hastalarda başlangıç dozu günde 2 defa 1 mg'dır.

Doz titrasyonu: Önerilen başlangıç dozu, günde 2 defa 1,5 mg'dır. Bu doz, en az 2 hafta devam eden bir tedaviden sonra, iyi tolere edilirse doz günde 2 defa 3 miligrama yükseltilebilir. Dozun daha sonra günde 2 defa 4,5 ve 6 miligrama yükseltilmesi, her bir dozla minimum 2 haftalık tedavi sonrasında ve hastanın o dozu iyi tolere etmesinden sonra düşünülmelidir.

Tedavi sırasında bulantı, kusma, karın ağrısı veya iştah azalması gibi advers olaylar gelişir ya da kilo kaybı görülürse, bir veya birkaç dozun alınmaması, bunları ortadan kaldırabilir. Advers etkiler devam ederse günlük doz, iyi tolere edilmiş bir önceki, doza indirilmelidir.

İdame dozu: Günde 2 defa 3-6 mg'dır; terapötik faydanın en üst düzeyde elde edilebilmesi için hastalar, iyi tolere ettikleri en yüksek dozu kullanmaya devam ettirilmelidirler. Önerilen maksimal günlük doz, günde iki defa 6 miligramdır.

Tedaviye tekrar başlanması:

İstenmeyen etkilerin insidansı ve şiddeti, kullanılan dozlar yükseldiğinde genellikle artar.

Tedaviye üç günden daha uzun süre ara verilirse, tedavi en düşük günlük doz ile tekrar başlatılmalı ve yukarıda açıklandığı gibi ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Rivastigmin sabah ve akşam yemeklerinde olmak üzere günde 2 defa alınmalıdır.

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

Hafiften ortaya değişen derecede böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diğer yandan, orta şiddette böbrek ve hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliklerinde artmış maruziyet nedeniyle bireysel tolerabiliteye göre yapılan doz titrasyonu önerileri yakından takip edilmelidir; çünkü klinik açıdan anlamlı böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalar daha fazla doza bağlı advers olay yaşayabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir; bununla birlikte EXELON kapsülleri hastaların yakından takip edilmesi koşuluyla bu hasta popülasyonunda kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.2 ve Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

EXELON'un çocuklarda kullanımına ilişkin veri bulunmadığından çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

EXELON'un yaşlılarda kullanımına ilişkin özel bir doz önerisi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Rivastigmine, diğer karbamat türevlerine veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda,
- Rivastigmin transdermal flaster ile alerjik kontakt dermatiti düşündüren uygulama bölgesi reaksiyonlarına ilişkin öykü bulunması durumunda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İstemeyen yan etkilerin oranı ve şiddeti genellikle yüksek doza bağlı olarak artar. Tedaviye, her zaman günde 2 defa 1,5 mg dozla başlanmalıdır ve doz, hastanın idame dozuna ayarlanmalıdır. Eğer tedaviye 3 günden daha fazla süre ara verilirse, istenmeyen etkilerin (örn. şiddetli kusma) görülme olasılığını azaltmak için tedavi, en düşük günlük dozda tekrar başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Deri reaksiyonları

EXELON PATCH transdermal flaster ile genellikle şiddeti hafif ve orta derecede olan uygulama bölgesi reaksiyonları meydana gelebilir. Bu reaksiyonlar kendi içinde bir duyarlılık göstergesi değildir. Bununla birlikte rivastigmin kullanımı alerjik kontakt dermatite neden olabilir.

EXELON PATCH transdermal flaster için alerjik kontakt dermatiti düşündüren uygulama bölgesi reaksiyonları gelişen ve halen rivastigmine ihtiyaç duyan hastalarda, tedavi sadece negatif alerji testinden sonra ve yakın tıbbi gözetim altında oral rivastigmine değiştirilmelidir. Rivastigmin flastere maruziyet ile rivastigmine duyarlı hale gelmiş bazı hastaların hiçbir rivastigmin formunu kullanamama olasılığı söz konusudur.

Uygulama bölgesi reaksiyonları flaster boyutunu aşarsa, daha yoğun bir bölgesel reaksiyon kanıtı varsa (örn., artan eritem, ödem, papüller, veziküller) ve semptomlar flaster çıkarıldıktan sonra 48

saat içinde anlamlı olarak iyileşmiyorsa alerjik kontakt dermatitten şüphe edilmelidir. Bu durumlarda, tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Uygulama yolundan (oral, transdermal) bağımsız olarak rivastigmin uygulandığında alerjik dermatit (yaygın) yaşayan hastalara ilişkin nadir pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır. Bu durumlarda tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Hastalar ve bakıcılarına uygun şekilde talimat verilmelidir.

Doz titrasyonu: Doz artırımından kısa bir süre sonra advers reaksiyonlar gözlenmiştir (örn., Alzheimer demansı olan hastalarda hipertansiyon ve halüsinasyonlar ve Parkinson hastalığına bağlı demansı olan hastalarda ekstrapiramidal semptomlarda kötüleşme, özellikle tremor). Bunlar bir doz titrasyonuna cevap verebilir. Diğer olgularda EXELON tedavisi kesilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi başlatıldığında ve/veya doz arttırıldığında mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal hastalıklar meydana gelebilir. Bu yan etkiler genellikle kadınlarda görülür. Bunlar doz azaltımına yanıt verebilir. Diğer durumlarda EXELON kullanımı bırakılır. Uzun süreli kusma ya da ishalden kaynaklanan dehidrasyon semptomları sergileyen hastalar, durumun hızlı bir şekilde tespit edilip iv sıvılar ve doz azaltımı ya da ilacın kesilmesi yoluyla kontrol altına alınabilir. Dehidrasyon ciddi sonuçlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Alzheimer hastaları rivastigmin de dahil olmak üzere kolinesteraz inhibitörleri alırken kilo kaybedebilir. Hastanın kilosu EXELON ile tedavi sırasında takip edilmelidir.

Rivastigmin tedavisi ile ilişkili şiddetli kusma durumunda bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli'nde önerildiği şekilde uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. Bazı şiddetli kusma olguları özofagus yırtılması ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu tür olayların özellikle doz artırımlarından sonra veya yüksek rivastigmin dozlarından sonra ortaya çıktığı görülmüştür.

Rivastigmin dahil olmak üzere bazı kolinesteraz inhibitör ürünleri ile tedavi edilen hastalarda elektrokardiyogramda QT uzaması meydana gelebilir. Rivastigmin bradikardiye neden olabilir, bu da özellikle risk faktörleri olan hastalarda torsade de pointes gelişimi açısından risk faktörü oluşturur. Kompanse olmayan kalp yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş miyokart enfarktüsü, bradikardiler, hipokalemi veya hipomagnezemi eğilimi ya da QT uzaması ve/veya torsade de pointes neden olduğu bilinen tıbbi ürünleri eşzamanlı olarak kullananlar gibi önceden veya aile öyküsünde QTc uzaması olan veya torsade de pointes geliştirme açısından daha yüksek risk altında olan hastalarda dikkat önerilir. Klinik takip de (EKG) gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Hasta sinüs sendromu veya iletim kusurları (sino-atrial blok, atrio-ventriküler blok) bulunan hastalarda rivastigmin tedavisi sırasında, diğer kolinomimetiklerin kullanımında olduğu gibi dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Rivastigmin, mide asidi salgısının artmasına yol açabilir. Aktif mide veya duodenal ülseri olan veya bu durumlara yatkınlığı olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

EXELON; diğer kolinomimetikler gibi, astım veya obstrüktif akciğer hastalığı anamnezi veren hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kolinomimetikler üriner obstrüksiyon ve nöbetleri indükleyebilir veya kötüleştirebilir. Bu tür hastalıklara eğilimi olan hastalarda dikkat önerilir.

Şiddetli Alzheimer hastalığı demansı veya Parkinson hastalığına bağlı demansı, diğer demans türleri veya diğer hafıza bozukluğu türleri (örn. yaşa bağlı bilişsel gerileme) olan hastalarda

rivastigmin kullanımı araştırılmamıştır ve bu nedenle bu hasta popülasyonlarında kullanılması önerilmemektedir.

Diğer kolinomimetikler gibi rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir veya başlatabilir. Parkinson hastalığına eşlik eden demansı bulunan ve EXELON kapsüller ve çözelti ile tedavi edilmiş olan hastalarda, başta tremor olmak üzere Parkinson semptomlarında (bradikinezi, diskinezi, anormal yürüme dahil) kötüleşme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu olaylar bazı durumlarda rivastigmin tedavisinin kesilmesine yol açmıştır (örn., tremora bağlı tedaviden ayrılma oranı rivastigmin için % 1,7 karşısında plasebo için % 0). Bu advers reaksiyonlar için klinik izlem önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Klinik açıdan anlamlı böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalar daha fazla advers olay yaşayabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Bireysel tolerabiliteye göre yapılan doz titrasyonu önerileri yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir; bununla birlikte EXELON, hastaların yakından takip edilmesi koşuluyla bu hasta popülasyonunda kullanılabilir.

Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalar daha fazla advers olay yaşayabilir ve advers olaylar nedeniyle çalışmayı bırakma olasılıkları daha yüksektir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir kolinesteraz inhibitörü olması nedeniyle rivastigmin, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşetici ilaçların etkilerini artırabilir. Anestetik ajanlar seçilirken dikkatli olunmalıdır. Gerekli takdirde olası doz ayarlamaları veya tedavinin geçici olarak durdurulması düşünülebilir.

Rivastigmin, farmakodinamik ve olası aditif etkileri göz önünde tutularak, diğer kolinomimetik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Rivastigmin antikolinergik ilaçların aktivitesini olumsuz etkileyebilir (örn. oksibütinin, tolterodin).

Çeşitli beta-blokörlerin (atenolol dahil) rivastigmin ile kombine kullanımı sırasında bradikardiye (senkopa neden olabilir) yol açan aditif etkiler bildirilmiştir. Kardiyovasküler beta-blokörlerin daha büyük bir risk oluşturmaları beklenmektedir; fakat diğer beta-blokörleri kullanan hastalardan da alınan raporlar bulunmaktadır. Dolayısıyla, rivastigmin beta-blokörlerle ve aynı zamanda diğer bradikardi ajanlarıyla (örn., sınıf III anti-aritmik ajanlar, kalsiyum kanalı antagonistleri, digitalis glikozidi, pilokarpin) kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Bradikardi, torsades de pointes oluşumunda bir risk faktörü oluşturduğundan, rivastigminin antipsikotikler, yani bazı fenotiyazinler (klorpromazin, levomepromazin), benzamidler (sülpirid, sültopirid, amisülpirid, tiyapirid, veralipirid), pimozid, haloperidol, droperidol, sisapirid, sitalopram, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin ve moksifloksasin gibi QT uzaması veya torsades de pointesi indükleyen tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Klinik takip (EKG) gerekli olabilir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda oral rivastigmin ile digoksin, varfarin, diazepam veya fluoksetin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Varfarin tedavisiyle uzayan protrombin zamanı, rivastigmin verilmesinden etkilenmez. Digoksin ve rivastigminin birlikte kullanılmasından sonra kalp iletim sisteminde, istenmeyen herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Rivastigmin, başlıca esterazlarla hidroliz yoluyla metabolize edilir. Sitokrom P450 izoenzimleri aracılığıyla gerçekleşen metabolizma minör derecededir. Bu nedenle, bu enzimler tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile farmakokinetik etkileşimler beklenmez.

Rivastigminin metabolizmasına göre, diğer tıbbi ürünlerle metabolik etkileşimlerin olası olmadığı görülmektedir. Ancak rivastigmin, diğer maddelerin butirilkolinesteraz aracılı metabolizmasını inhibe edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EXELON'u reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ajanların gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe hayvanlarda rivastigmin ve/veya metabolitleri plasentayı geçmiştir. Bunun insanlarda meydana gelip gelmediği bilinmemektedir. Maruziyetin söz konusu olduğu gebeliklere ilişkin klinik veri mevcut değildir. Sıçanlarda yapılan perinatal/postnatal çalışmalarda gebelik süresinde artış gözlenmiştir. Rivastigmin, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda rivastigmin ve/veya metabolitlerin süte geçtiği görülmüştür. Rivastigminin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, emziren kadınlar, rivastigmin kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda fertilite veya üreme performansı üzerinde rivastigminin herhangi bir advers etkisi gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Rivastigminin insan fertilitesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alzheimer hastalığı, araç kullanma performansında kademeli bir bozulmaya neden olabilir ve makine kullanma yeteneğini bozabilir. Rivastigmin, temelde tedaviye başlama ve doz artırma aşamasında baş dönmesini ve uykululuk halini tetikleyebilir. Sonuç olarak, rivastigminin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde düşük veya orta düzeyde etkisi vardır. Bu nedenle, demans bulunan ve rivastigmin ile tedavi edilen hastalarda, araç kullanmayı sürdürebilme ve karmaşık makineleri idare edebilme yeteneği, tedaviyi uygulayan hekim tarafından rutin olarak değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En çok bildirilen istenmeyen ilaç etkileri, gastrointestinal kanalda gelişir ve özellikle doz titrasyonu sırasında bulantı (% 38) ve kusma (% 23) görülebilir. Klinik çalışmalar sırasında kadın hastaların, gastrointestinal advers ilaç reaksiyonları ve kilo kaybı açısından, erkek hastalara kıyasla daha duyarlı oldukları dikkati çekmiştir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda listelenen advers olaylar; EXELON ile tedavi edilen Alzheimer ve Parkinson demansı vakalarından derlenmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

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

Tablo 1: Aşağıda listelenmiş olan istenmeyen etkiler EXELON ile tedavi edilen Alzheimer Demansı olan hastalarda gözlenen istenmeyen etkilere dir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi

Yaygın: İştah azalması

Bilinmiyor: Dehidrasyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon, konfüzyon, anksiyete, kabus görme

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, depresyon

Çok seyrek: Halüsinasyonlar

Bilinmiyor: Saldırganlık, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans, tremor

Yaygın olmayan: Senkop

Seyrek: Nöbetler

Çok seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar (Parkinson hastalığının kötüleşmesi dahil)

Bilinmiyor: Plörototonus (Pisa sendromu)

Kardiyak hastalıklar

Seyrek:	Angina pectoris
Çok seyrek:	Kardiyak aritmi (örn: bradikardi, atriyo-ventriküler blok, atriyal fibrilasyon ve taşikardi)
Bilinmiyor:	Hasta sinüs sendromu

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek:	Hipertansiyon
-------------	---------------

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Bulantı, kusma, ishal
Yaygın:	Karın ağrısı ve dispepsi
Seyrek:	Mide ve duodenum ülserleri
Çok seyrek:	Gastrointestinal kanama, pankreatit
Bilinmiyor:	Özofajiyal çatlağa eşlik eden şiddetli kusma (bkz. Bölüm 4.4)

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan:	Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği
Bilinmiyor:	Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Hiperhidrozis
Seyrek:	Deri döküntüsü
Bilinmiyor:	Pruritus, alerjik dermatit (yaygın)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:	Bitkinlik ve asteni, kırıklık
Yaygın olmayan:	Düşmek

Araştırmalar

Yaygın:	Kilo kaybı
---------	------------

Aşağıda listelenmiş olan ilave istenmeyen etkiler EXELON PATCH transdermal flasterlerin kullanımında gözlemlenmiştir:

Deliryum, yüksek ateş, iştah azalması, üriner inkontinans (yaygın), psikomotor hiperaktivite (yaygın olmayan), eritem, ürtiker, vezikül, alerjik dermatit (bilinmiyor)

Tablo 2: Aşağıda listelenmiş olan istenmeyen etkiler EXELON ile tedavi edilen Parkinson Demansı olan hastalarda gözlenen istenmeyen etkilerdir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:	İştah azalması, dehidrasyon
---------	-----------------------------

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete, huzursuzluk, depresyon, halüsinasyonlar
Bilinmiyor: Agresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tremor
Yaygın: Baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı, Parkinson hastalığının kötüleşmesi, bradikinezi, diskinezi, hipokinezi, kas rijiditesi
Yaygın olmayan: Distoni
Bilinmiyor: Plörototonus (Pisa sendromu)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi
Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler blok
Bilinmiyor: Hasta sinüs sendromu

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma,
Yaygın: Karın ağrısı ve dispepsi, ishal, aşırı salya salgısı

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidrozis
Bilinmiyor: Alerjik dermatit (yaygın)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Düşmek
Yaygın: Yorgunluk ve asteni, yürüme güçlüğü, Parkinson yürüyüşü

Aşağıda ilave olarak listelenen istenmeyen etki, Parkinson hastalığına eşlik eden demansı olan hastaların EXELON PATCH transdermal flaster ile tedavisini kapsayan bir çalışmada gözlemlenmiştir: Ajitasyon (yaygın).

Parkinson hastalığına eşlik eden demansı olan hastalarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler:

Tablo, Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalarda EXELON ile yapılan spesifik 24-haftalık klinik çalışmada görülen advers ilaç reaksiyonlarını görülen ve Parkinson hastalığının kötüye gidiyor olmasını temsil etmesi olası, önceden belirlenmiş olayların geliştiği hastaların

sayılarını ve yüzdelerini vermektedir.

Tablo 3

Parkinson hastalığına eşlik eden demans vakalarında önceden belirlenen ve Parkinson hastalığının kötüleşmesini yansıtır olabilecek advers olaylar	EXELON n (%)	Plasebo n (%)
İncelenen hastaların toplam sayısı	362 (100)	179 (100)
Advers olay gelişen hastaların toplam sayısı	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Düşme	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson hastalığı (kötüleşmesi)	12 (3,3)	2 (1,1)
Aşırı tükürük salgısı	5 (1,4)	0
Diskinezi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezi	1 (0,3)	0
Hareket bozukluğu	1 (0,3)	0
Bradikinezi	9 (2,5)	3 (1,7)
Distoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Anormal yürüyüş	5 (1,4)	0
Kas rijiditesi	1 (0,3)	0
Denge bozukluğu	3 (0,8)	2 (1,1)
Kas-iskelet sertliği	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motor disfonksiyon	1 (0,3)	0

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Kaza sonucu gelişen hemen tüm doz aşımı vakalarına, herhangi bir klinik belirti ya da semptom eşlik etmemiştir. Bu hastaların neredeyse tümü, doz aşımından 24 saat sonra rivastigmin tedavisine devam etmişlerdir.

Orta şiddetteki zehirlenmelerle birlikte gözlenen miyozis, sıcak basması, sindirim bozuklukları (karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare dahil), bradikardi, bronkospazm ve artmış bronşiyal sekresyonlar, hiperhidrozis, istemsiz ürinyasyon ve/veya defekasyon, lakrimasyon, hipotansiyon ve tükürük hipersekresyonu gibi muskarinik semptomların görüldüğü kolinerjik toksisite bildirilmiştir.

Daha şiddetli olgularda, kas güçsüzlüğü, fasikülasyon, nöbetler ve ölümle sonuçlanabilen solunum arresti gibi nikotinik etkiler gelişebilir.

Ayrıca, pazarlama sonrası deneyimde, sersemlik hissi, tremor, baş ağrısı, somnolans, konfüzyonel durum, hipertansiyon, halüsinasyonlar ve malez olguları görülmüştür.

Tedavi:

Rivastigminin plazmadaki yarılanma-ömrü yaklaşık 1 saat ve asetilkolinesterazın inhibisyonunun süresi yaklaşık 9 saat olduğundan; asemptomatik doz aşımında, sonraki 24 saat içerisinde hastaya başka bir rivastigmin dozunun verilmemesi önerilir. Şiddetli bulantı ve kusmaların eşlik ettiği doz aşımında, antiemetiklerin kullanılması düşünülmelidir. Diğer advers olaylarda gereken semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Yoğun doz aşımında atropin kullanılabilir. Bunun için önerilen intravenöz atropin sülfat başlangıç dozu, 0,03 mg/kg'dır; daha sonraki dozlar, klinik cevaba göre ayarlanır. Antidot olarak skopolamin kullanılması önerilmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler, Antikolinesterazlar

ATC kodu: N06DA03.

Alzheimer hastalığında olduğu gibi demanstaki patolojik değişiklikler, bazal ön beyinden serebral korteks ve hipokampüse uzanan kolinerjik nöronal yollarda olmaktadır. Bu yolların; dikkat, öğrenme, hafıza ve diğer bilişsel işlemlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Karbamat tipi bir beyine selektif asetil- ve butiril-kolinesteraz inhibitörü olan Rivastigminin, fonksiyonel açıdan bozulmamış kolinerjik nöronlardan salınan asetilkolinin yıkılmasını yavaşlatarak, kolinerjik nörotransmisyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları, rivastigminin korteks ve hipokampüste asetilkolini seçici olarak artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, EXELON, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ile bağlantılı kolinerjik aracılı bilişsel bozulma üzerine iyileştirici etkiye sahip olabilir. Buna ek olarak, kolinesteraz inhibisyonunun, Alzheimer hastalığındaki başlıca patolojik özellikler olan amiloidojenik beta-amiloid-prekürsör protein (APP) parçacıklarının oluşumunu ve böylece amiloid plak oluşumunu yavaşlatabileceğine dair kanıtlar vardır.

Rivastigmin, hedef enzimleriyle, kovalent bağı bir kompleksi oluşturarak onları geçici olarak etkisizleştirir. Sağlıklı genç erkeklerde, 3,0 mg oral doz, alınımından sonra ilk 1,5 saat içinde, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesini yaklaşık olarak % 40 azaltır. Maksimum inhibe edici etkiye ulaşıldıktan yaklaşık 9 saat sonra enzim aktivitesi başlangıç seviyelerine döner. Sağlıklı genç gönüllülerde BOS'da butirilkinesteraz aktivitesi geçici olarak inhibe olur ve 3,6 saat sonra başlangıçtan farkı kalmaz. Alzheimer (AH) hastalarında, BOS'da AChE'nin rivastigmin tarafından inhibe edilmesi, test edilmiş en yüksek doz olan günde iki kez 6 mg'a kadar doza bağımlıdır. Alzheimer hastalarında BOS'da bütirilkinesteraz (BuChE) aktivitesinin rivastigmin tarafından inhibe edilmesi, günde iki kez 6 mg verilmesinden sonra başlangıçtan fark % 60 olacak şekilde AChE'ye benzerlik gösterir. Rivastigminin BOS'da AChE ve BuChE aktivitesi üzerine etkisi, çalışılmış en uzun süre olan 12 aylık kullanımdan sonra sürekli dir. BOS'da AChE ve BuChE'nin rivastigmin tarafından inhibe edilme derecesi ile Alzheimer hastalarında bilişsel performanstaki değişiklikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar bulunmuştur; ancak, hız, dikkat ve hafıza ile ilişkili testlerdeki iyileşme ile sadece BOS'da BuChE inhibisyonu arasında anlamlı ve sürekli bir korelasyon görülmüştür.

Alzheimer Demansı ile ilgili klinik çalışmalar

Rivastigminin etkililiği, 6 aylık tedavi dönemleri sırasında periyodik aralıklarla değerlendirilmiş olan üç bağımsız, alana spesifik değerlendirme aracı kullanılarak ortaya koyulmuştur. Bunlar ADAS-Cog (Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği – Bilişsel alt ölçek: performans tabanlı bir biliş ölçütü), CIBIC-Plus (Klinisyenin Görüşme Tabanlı Değişim İzlenimi; bakımdan sorumlu kişinin verdiği bilgilerin de dahil edildiği hekim tarafından gerçekleştirilen kapsamlı ve global hasta değerlendirmesi) ve PDS (Progresif Kötüleşme Ölçeği; bakımdan sorumlu kişinin kişisel hijyen, beslenme, giyinme, alışveriş gibi ev işleri, çevreye uyum sağlama becerisi ve ayrıca maddi konular ile ilgili aktiviteler vb. günlük hayat aktiviteleri değerlendirmesi) ölçeklerini içermiştir.

EXELON'un Alzheimer hastalığının tedavisindeki etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Katılan hastalara, skor değerleri 10-24 arasında olan MMSE (mini-mental durum muayenesi) yapılmıştır. 1-4 mg/gün ve 6-12 mg/gün plasebo alan hastalar ve faz III çalışmaların toplanmış analizleriyle kıyaslanmış iki temel, 26 haftalık, çok merkezli çalışmadan elde edilen bulgular, EXELON'un bilişsel fonksiyonların ana alanlarında, genel işlevsellik ve günlük yaşam aktivitelerinde ve hastalığın şiddetinde anlamlı iyileşmelere yol açtığını kanıtlamıştır. Hem düşük hem de alçak doz aralıkları bilişsel fonksiyonlar, genel işlevsellik ve hastalığın şiddetine yarar sağlarken, yüksek doz aralığı ayrıca günlük yaşam aktivitelerine de yarar sağlamıştır.

Çalışma bulguları, etkinlik başlangıcının genellikle 12. hafta gibi erken bir zamanda olduğunu ve tedavinin 6. ayının sonuna kadar korunduğunu göstermektedir. 6-12 mg ile tedavi edilen hastalar, bilişsel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve genel işlevsellikte iyileşmeler yaşarken plasebo alan grupta kötüleşme gözlenmiştir. EXELON'un bu ölçümlerdeki etkileri (örneğin, 26. haftada ADAS-cog'in plasebodan farkı 5 puan) bozunma oranlarında en az 6 aylık gecikmeye işaret etmektedir.

EXELON ile tedavi edilmiş hastalarda iyileşmiş olan sırasıyla ADAS-cog ve CIBIC-plus'ın semptom ve alt testlerini belirlemek için yapılan analizler bütün ADAS-cog alt testlerinin (düşünsel praksis, oryantasyon, test direktifleri, kelime hatırlama, dil yetenekleri ve kelime tanıma) ve anksiyete hariç tüm CIBIC-Plus maddelerinin, 6-12 mg EXELON ile 26. haftada anlamlı olarak iyileştiğini göstermiştir. Kelime hatırlama, işlevsellik, ajitasyon, göz yaşarması ya da ağlama, sanrılar, halüsinasyonlar, amaçsızlık, uygunsuz davranışlar ve fiziksel tehditler ve/veya şiddet gibi maddeler plaseboya göre EXELON alan hastalarda en azından % 15 daha fazla iyileşmiştir.

Tablo 4

	Klinik olarak anlamlı yanıtı olan hastalar (%)			
	Tedavi amaçlı		İleri taşınan son gözlem	
Yanıt ölçeği	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Plasebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Plasebo N=444
ADAS-Cog: en az 4 puanlık düzelme	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: düzelme	29***	18	32***	19
PDS: en az % 10 düzelme	26***	17	30***	18
CIBIC-Plus ve PDS’de kötüleşme olmadan ADAS-Cog’da en az 4 puanlık düzelme	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Parkinson hastalığına eşlik eden demansta yapılan klinik çalışmalar

Rivastigminin, Parkinson hastalığına eşlik eden demanstaki etkinliği, 24 hafta devam eden çok-merkezli, çift-kör, kontrollara plasebo verilen bir çalışma ve bunun açık etiketli olarak devam ettirilen 24 haftalık uzatma döneminde gösterilmiştir. Deneklerin MMSE (Mini-Mental State Examination) puanının 10-24 arasında değiştiği bu çalışmada etkinlik, 6 aylık tedavi döneminde düzenli aralıklarla tekrarlanan, birbirinden bağımsız iki ölçekle (bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir ölçek olan ADAS-Cog ve global bir ölçek olan ADCS-CGIC [Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change]) değerlendirilmiştir.

24. haftanın sonunda rivastigmin ADAS-Cog ve ADSC-CIGC ölçeklerinde plaseboyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı etkili bulunmuştur.

Tablo 5

Parkinson hastalığı ile ilişkili demans	ADAS-Cog EXELON	ADAS-Cog Plasebo	ADCS-CGIC EXELON	ADCS-CGIC Plasebo
ITT + RDO popülasyonu	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Ortalama başlangıç ± SS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
24 haftada ortalama değişiklik ± SS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Düzeltilmiş tedavi farkı	2,88 ¹		n/a	
Plasebo karşısında p değeri	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF popülasyonu	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Ortalama başlangıç ± SS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
24 haftada ortalama değişiklik ± SS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,5 ± 1,5
Düzeltilmiş tedavi farkı	3,54 ¹		n/a	

Plasebo karşısında p değeri	<0,001 ¹	<0,001 ²
-----------------------------	---------------------	---------------------

¹ Faktör olarak tedavi ve ülke, eşdeğişken olarak başlangıçtaki ADAS-Cog alınarak ANCOVA'ya dayalıdır. Pozitif değişiklik düzelmeyi gösterir

² Ortalama veriler kolaylık sağlaması için gösterilmektedir, kategorik analiz van Elteren testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

ITT: Tedavi amaçlı; RDO: Çalışmadan ayrılanların kurtarılmış verileri; LOCF: İleri taşınan son gözlem

Tüm çalışma gruplarında tedavi etkisi gözlemlenmiş olsa da, veriler Parkinson hastalığına eşlik eden hafif demans hastalarının alt gruplarında plasebo ile daha geniş tedavi sonuçları gözlenmiştir. Benzer şekilde görsel halüsinasyona sahip hastalarda daha fazla tedavi etkisi gözlenmiştir (bkz. Tablo 6).

Tablo 6

Parkinson hastalığı ile ilişkili demans	ADAS-Cog EXELON	ADAS-Cog Plasebo	ADAS-Cog EXELON	ADAS-Cog Plasebo
	Görsel halüsinasyonları olan hastalar		Görsel halüsinasyonları olmayan hastalar	
ITT + RDO popülasyonu	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Ortalama başlangıç ± SS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
24 haftada ortalama değişiklik ± SS	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Düzeltilmiş tedavi farkı	4,27 ¹		2,09 ¹	
Plasebo karşısında p değeri	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Orta dereceli demansı olan hastalar (MMSE 10-17)		Hafif demansı olan hastalar (MMSE 18-24)	
ITT + RDO popülasyonu	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Ortalama başlangıç ± SS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
24 haftada ortalama değişiklik ± SS	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Düzeltilmiş tedavi farkı	4,73 ¹		2,14 ¹	
Plasebo karşısında p değeri	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Faktör olarak tedavi ve ülke, eşdeğişken olarak başlangıçtaki ADAS-Cog alınarak ANCOVA'ya dayalıdır. Pozitif değişiklik düzelmeyi gösterir

ITT: Tedavi amaçlı; RDO: Çalışmadan ayrılanların kurtarılmış verileri

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Rivastigmin hızla ve tam olarak emilir. Maksimal plazma konsantrasyonlarına, yaklaşık 1 saat içerisinde ulaşılır. İlacın hedef-enzimleriyle girdiği etkileşimler nedeniyle biyoyararlanımdaki artış, doz artışına bakılarak beklenenin yaklaşık 1,5 katıdır. 3 miligramlık bir dozu izleyen mutlak biyoyararlanım oranı, $\% 36 \pm \% 13$ 'tür. Rivastigmin kapsüllerinin besinlerle birlikte alınması, emilimini (t_{maks}) 90 dakika geciktirir, C_{maks} değerini düşürür ve EAA (Eğri altı alan) değerini yaklaşık $\% 30$ artırır.

Dağılım:

Rivastigmin, plazma proteinlerine düşük oranda (yaklaşık $\% 40$) bağlanır. Rivastigmin kan ve plazma arasında eşit olarak dağılmaktadır; 1 ila 400 ng/mL aralıktaki konsantrasyonlarda kan-plazma bölünme oranı 0,9'dur. Kan beyin bariyerini kolaylıkla geçmekte ve pik konsantrasyonlara 1 ila 4 saat içinde ulaşmaktadır; serebrospinal sıvı-plazma EAA oranı $\% 40$ 'tır. Rivastigmin iv doz uygulamasından sonra 1,8-2,7 L/kg'lık bir dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon:

Hızla ve geniş kapsamlı olarak metabolize edilen rivastigminin plazmadaki eliminasyon yarı-ömrü, yaklaşık 1 saattir. Kolinesteraz aracılığıyla hidroliz edilerek dekarbamilat metabolitine dönüştürülür. Bu metabolit *in vitro* asetilkolinesterazı minimal düzeyde ($< \% 10$) inhibe eder.

In vitro çalışmalara dayalı olarak, aşağıdaki sitokrom izoenzimleri yoluyla metabolize edilen tıbbi ürünlerle farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ya da CYP2B6. Hayvanlarda yapılan çalışmalara göre majör sitokrom P450 enzimleri rivastigmin metabolizmasında minimal düzeyde rol oynar. Bu bilgilere uyumlu olarak insanlarda sitokrom P450 ile ilişkili ilaç etkileşmelerinin gözlenmediği bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Değişikliğe uğramamış rivastigmin, idrarda bulunmaz; başlıca eliminasyon, metabolitlerinin böbrekler tarafından uzaklaştırılmasıyla gerçekleşir. Karbon-14 (^{14}C) ile işaretlenmiş rivastigminin verilmesinin ardından böbrekler yoluyla eliminasyon, çabuktur ve 24 saat içerisinde büyük ölçüde ($> \% 90$) tamamlanır. Verilen dozun $< \% 1$ 'i dışkıyla atılır. Alzheimer hastalarında rivastigmin veya dekarbamilat metaboliti birikmez.

Bir popülasyon farmakokinetiği analizi, Alzheimer hastalığı olan hastalarda nikotin kullanımının 12 mg/gün'e kadar rivastigmin oral kapsül dozlarını takiben rivastigminin oral klirensini $\% 23$ arttırdığını göstermiştir (sigara kullananlar $n=75$; sigara kullanmayanlar $n=549$).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Günde 2 kez 3 mg'lık dozlarda uygulandığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

3 mg'lık tek bir oral doz olarak verildiğinde rivastigminin plazma düzeylerinin, şiddetli böbrek yetmezliği (n=10, glomerular filtrasyon hızı (GFR) < 10 mL/dakika) olan hastalar ve kontrol gönüllüleri (n = 10, GFR ≥ 60 mL/dak) arasında anlamlı oranda farklılık göstermediği bildirilmiştir. Rivastigmin klirensi hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde sırasıyla 4,8 L/dak ve 6,9 L/dak'dır. Diğer yandan orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda (n=8, GFR = 10-50 mL/dak) rivastigminin pik plazma konsantrasyonları yaklaşık 2,5 kat artmış ve dekarbamilate fenolik metabolitin genel plazma düzeyleri (EAA) yaklaşık % 50 yükselmiştir. Rivastigminin klirensi 1,7 L/dak'dır. Şiddetli ve orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalar arasındaki bu farklılığın nedeni açık değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Oral uygulamadan sonra sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde rivastigminin C_{maks} değeri yaklaşık % 60 daha yüksek ve EAA değeri de 2 kattan fazla olarak belirlenmiştir. Tek bir 3 mg ya da birden fazla 6 mg günde iki kere dozlarını takiben, rivastigminin ortalama oral klirensi sağlıklı gönüllülerle (n=10) karşılaştırıldığında hafif (n=7, Child-Pugh skoru 5-6) ve orta (n=3, Child-Pugh skoru 7-9) şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (n=10, biyopsi ile kanıtlanmış) yaklaşık % 60-65 daha düşük olmuştur. Bu farmakokinetik değişikliklerin advers etkilerin insidansı ya da şiddeti üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşın 1 ve 2,5 mg oral rivastigminin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, 1 mg dozdan sonra rivastigminin plazma konsantrasyonlarının genç gönüllülerle karşılaştırıldığında (n= 24, 19-40 yaşları arasında) yaşlılarda (n=24, 61-71 yaşları arasında) daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu farklılık daha yüksek dozda (2,5 mg) daha belirgin hale gelmiştir; bu durumda rivastigmin plazma konsantrasyonları genç gönüllülere göre yaşlılarda % 30 daha yüksek olmuştur. Dekarbamilate fenolik metabolitin plazma düzeyleri yaştan dikkate değer oranda etkilenmemiştir.

Yaşları 50-92 arasında değişen Alzheimer hastalarındaki çalışmalar, rivastigmin biyoyararlanımının yaşla değişmediğini göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Farelerde oral LD₅₀ değerleri 5,6 mg baz/kg (erkekler) ve 13,8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır. Sıçanlarda oral LD₅₀ değerleri 8,1 mg baz/kg (erkeklerde) ve 13,8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlar, fareler, köpekler, minipig ve maymunlarda yapılan çalışmalar (maksimum dozlar sırasıyla 3,8, 6,3, 2,5 ve 6,3 mg baz/kg/gün) periferik ve merkezi sinir sistemlerinin kolinerjik stimülasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Rivastigminin tolerabilitesi, köpekler en hassas tür olmak üzere türler arasında değişiklik göstermiştir. Hiçbir türde organ toksisitesi ya da klinik patoloji değişiklikleri gözlenmemiş olsa da gastrointestinal etkiler köpeklerde belirgindir.

Mutajenisite

Rivastigmin, *in vitro* gen mutasyonu ve birincil DNA hasarı için yapılan testlerde mutajenik etki göstermemiştir. *In vitro* kromozomal hasar testlerinde yüksek konsantrasyonlarda kromozomal sapmalar taşıyan hücre sayısında küçük bir artış meydana gelmiştir. Ancak, daha yakından ilişkili *in vivo* mikronükleus test değerlendirmesinde kromozomal hasar testlerinde klastojenik aktiviteye dair bir kanıt görülemediğinden *in vitro* bulgularda hatalı pozitif gözlemler olması olasıdır. Ana metabolit NAP226-90, genotoksik bir potansiyel göstermemiştir.

Karsinojenisite

Fareler üzerinde yapılan oral ve topikal çalışmalarda ve sıçanlar üzerinde yapılan oral çalışmada maksimum tolere edilebilen dozda karsinojenisite kanıtına rastlanmamıştır. Rivastigmin ve onun ana metabolitine maruziyet en yüksek dozlarda rivastigmin kapsülleri ve flasterleri ile gözlenen insan maruziyetine neredeyse eşdeğer olmuştur.

Reprodüktif toksisite

Gebe sıçan ve tavşanlarla yapılan 2,3 mg baz/kg/gün doz seviyelerindeki oral çalışmalarda rivastigmin tarafından meydana gelen teratojenik bir belirti görülmemiştir. Aynı şekilde, rivastigminin 1,1 mg baz/kg/gün dozlarında verildiği sıçanlarda fertilité, üreme performansı ya da rahim içi veya postnatal büyüme ve gelişme üzerinde advers etkiler görülmemiştir.

Hayvanlarda rivastigmin plasentayı geçer ve süte atılır. Gebe sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan oral çalışmalar, rivastigmin için teratojenik potansiyel yönünde herhangi bir belirtiye işaret etmemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarla yapılan oral çalışmalarda rivastigminin, ebeveyn neslinin ya da ebeveynlerin yavrularının fertilitesi veya üreme performansı üzerinde herhangi bir advers etkisi gözlenmemiştir.

Bir tavşan çalışmasında rivastigminin hafif bir göz/mukozal tahriş potansiyeli belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal silika anhidr

Metilhidroksipropilselüloz 3 mpa.s

Magnezyum stearat

Mikrokristal selüloz (ince toz)

Selüloz mikrokristal (granüle)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C ‘nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC / Aluminyum folyo blister

28 tablet içeren blister ambalaj.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak

Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27

Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

105/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16 Nisan 1999

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

28.04.2025