

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROMETAX® PATCH 5 transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 5 cm² tedavi sistemi:

Rivastigmin 9 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Transdermal flaster.

Her bir transdermal flaster, üç tabakadan oluşan, ince, matriks tipi bir transdermal tedavi sistemidir.

Arka tabakanın dışı bej renktedir ve her bir transdermal flaster dozuna göre aşağıdaki gibi etiketlenir:

- "AMCX"

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hafiften orta dereceye kadar Alzheimer tipi demansı bulunan hastaların tedavisi
- Parkinson Hastalığı ile ilişkili, hafiften orta dereceye kadar demansı bulunan hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Transdermal flaster	Rivastigmin doz miktarı	24 saat başına Rivastigmin <i>in vivo</i> salınım hızları
PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster	9 mg	4.6 mg
PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster	18 mg	9.5 mg

Başlangıç dozu: Tedaviye günde bir kez PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster ile başlanır. En az 4 haftalık bir tedavi sonrası ve iyi tolere edilirse, bu doz, önerilen etkili doz olan PROMETAX PATCH 10 transdermal flastere yükseltilmelidir.

İdame doz: PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster, hastanın tedaviden elde ettiği yarar varolduğu sürece devam edilebilen, önerilen günlük idame dozdur.

Kapsüllerden veya oral solüsyondan geçiş:

Rivastigmin kapsül veya oral solüsyon ile tedavi edilen hastalar, aşağıda belirtildiği gibi PROMETAX PATCH transdermal flastere geçebilirler:

- Günlük 6 mg'ın altında oral rivastigmin dozu alan bir hasta PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster ile tedaviye geçirilebilir.
- Günlük 6-12 mg arası oral rivastigmin dozu alan bir hasta doğrudan PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile tedaviye geçirilebilir.

PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster ile tedaviye geçildikten sonra, minimum dört haftalık tedavinin ardından iyi tolere edilmesi halinde, önerilen etkili doz olan PROMETAX PATCH 10 transdermal flastere geçilmelidir.

İlk bandın, son oral dozun alındığı günden sonraki gün alınması önerilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

PROMETAX PATCH transdermal flaster günde bir defa temiz, kuru, kılsız bütünlüğü bozulmamış sağlıklı cilde dar giysilerin çıkaramayacağı bir bölgeye uygulanmalıdır.

Gastrointestinal advers etkilerin ortaya çıkması ve/veya varolan ekstrapiramidal belirtilerin (örneğin, tremor) kötüleşmesi durumunda, bu advers etkiler kaybolana kadar tedaviye ara verilmelidir. Eğer tedaviye birkaç günden daha uzun süre ara verilmezse tedaviye aynı dozda tekrar dönülebilir. Aksi takdirde tedavi yeniden PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster ile başlatılmalıdır.

Eğer advers etkiler tedavinin yeniden başlatılmasıyla devam ediyorsa, doz geçici bir süre önceki iyi tolere edilen doza düşürülmelidir.

Uygulama şekli:

PROMETAX PATCH transdermal flaster, sırtta veya belde, üst kolda veya göğüste, sıkı giysiler ile sürtünmeye maruz kalmayacak bir vücut yüzeyinde, temiz, kuru, kılsız, sağlam, sağlıklı deri üzerine günde bir kez uygulanmalıdır. Transdermal flasterin uyluk ya da karın bölgesine uygulanması önerilmez çünkü vücudun bu bölgelerine uygulanan transdermal flaster ile rivastigminin biyoyararlanımının azaldığı gözlenmiştir. Kızarıklık, tahriş olmuş veya kesik deri üzerine transdermal flaster uygulanmamalıdır. Her ne kadar birbirini izleyen flasterler aynı anatomik bölgeye uygulanabiliyorsa da, olası tahrişten kaçınmak için uygulama bölgesinin günlük olarak değiştirilmesi önerilir. Olası deri tahrişi riskini en aza indirmek için 14 gün içerisinde aynı deri bölgesine uygulamadan kaçınılmalıdır.

Kenarları iyice yapışana kadar flaster sıkıca bastırılmalıdır. Banyo ve sıcak hava gibi gündelik koşullarda da kullanılabilir.

Yirmi dört saatin sonunda flaster yenisiyle değiştirilmelidir. Her defasında sadece bir flaster takılmalıdır. Hastalar ve hastanın bakımından sorumlu kişiler gerektiği gibi bilgilendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir, hastanın tolere edebileceği doza kadar titre edilerek tedavisi yapılır.

Pediyatrik popülasyon: Rivastigminin çocuklarda ve ergenlerde kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: PROMETAX PATCH transdermal flaster tedavisi alan Alzheimer hastalarında yaşı n rivastigminin biyoyararlanımı üzerine etkisi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Rivastigmine, diğ er karbamat türevlerine veya formülasyonun içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda PROMETAX PATCH transdermal flaster kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Advers olayların sıklığı ve şiddeti genellikle artan dozlarla, özellikle de doz değ iş iklikleriyle birlikte artar. Eğ er tedaviye birkaç günden daha uzun süre ara verilmiş ise, PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster uygulamasıyla tedavi yeniden başlatılmalıdır.

Tedaviye baş larken ve/veya doz artırılırken bulantı ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar gözlenebilir. Bu rahatsızlıklar doz azaltımına yanıt verebilirler. Diğ er durumlarda, PROMETAX PATCH transdermal flasterlerin kullanımı kesilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Alzheimer hastalığı bulunan hastalar, rivastigmin dahil kolinesteraz inhibitörlerini aldıklarında kilo kaybı görülebilir. PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile uygulanan tedavi süresince hastanın kilosu takip edilmelidir.

Diğ er kolinerjik maddelerde olduğu gibi, aşağıdaki hasta gruplarına PROMETAX transdermal flasterleri reçetelenirken dikkat edilmesi zorunlu olanlar.

- hasta sinüs sendromu veya kalp iletim bozuklukları (sino-atriyal blok, atriyoventriküler blok) bulunan hastalardır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).
- aktif gastrik veya duodenal ülser bulunan veya mide asidi salgısı artabileceğ inden bu rahatsızlıklara yatkınlığı olan hastalardır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).
- kolinomimetiklerin bu hastalıkları tetikleyebilmesi veya şiddetlendirebilmesi nedeniyle idrar yolu tıkanıklığına ve nöbetlere yatkınlığı olan hastalardır.
- astım veya obstrüktif akciğ er hastalığı öyküsü bulunan hastalardır.

Diğ er kolinomimetikler gibi, rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir. PROMETAX transdermal flasterin gözlerle temasından kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 5.3)

Özel popülasyonlar:

- Vücut ağırlığı 50 kg'nin altındaki hastalarda daha fazla advers olay gözlenebilir ve advers olaylara bağı lı olarak tedavinin kesilme olasılığı yüksektir.
- Karaciğ er bozukluğu: Klinik açıdan önem taşıyan ciddi karaciğ er bozukluğu bulunan hastalarda daha fazla sayıda advers olay gözlenebilir.(Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)

4.5. Diğ er tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğ er etkileşim şekilleri

PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile herhangi bir spesifik etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Rivastigmin baş lıca esterazlarla hidroliz yoluyla metabolize edilir. Temel sitokrom P450 izoenzimleriyle çok düşük düzeyde metabolize edildiğ inden bu enzimlerle metabolize edilen diğ er ilaçlarla herhangi bir farmakokinetik etkileşim beklenmez.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen çalışmalarda rivastigmin ile digoksin, varfarin, diazepam veya fluoksetin arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Varfarin ile sağlanan protrombin zamanındaki artış rivastigmin uygulamasından etkilenmez. Digoksin ile rivastigminin birlikte uygulanmasını takiben kalp iletimi üzerinde herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Rivastigminin, antasitler, antiemetikler, antidiyabetikler, santral etkili antihipertansifler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, inotropik ilaçlar, antianjinaller, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, östrojenler, analjezikler, benzodiazepinler ve antihistaminikler gibi yaygın olarak reçetelenen ilaçlarla birlikte uygulanması, rivastigminin kinetiklerindeki bir değişimle veya klinik olarak anlamlı istenmeyen etkilerin riskinin artması ile ilişkili bulunmamıştır.

Farmakodinamik etkiler göz önünde bulundurularak, rivastigmin diğer kolinomimetik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır ve antikolinerjik ilaçların aktivitesini engelleyebilir.

Bir kolinesteraz inhibitörü olarak, rivastigmin, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşeticilerin etkilerini şiddetlendirebilir.

Metabolizması dikkate alındığında, metabolik ilaç etkileşimleri olası görülme de rivastigmin bütirilkolinesteraz aracılı metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum yada doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte rivastigmin kullanımı ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında rivastigmin teratojenik etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte, PROMETAX'ın insanlarda gebelikteki güvenilirliği kanıtlanmamıştır ve ancak potansiyel yararı fötusa olan potansiyel riskinden daha fazla ise gebe kadınlara verilmelidir.

Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rivastigmin'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar Rivastigmin'in sütle atıldığını göstermektedir. PROMETAX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Dermal rivastigmin ile tedavi edilen hayvanlarda yapılmış fertilité veya üreme çalışması yoktur. Rivastigminin sıçanlarda 1.1 mg-baz/kg/gün'e kadarki dozlarda fertilité veya üreme performansı üzerine etkisi olmamıştır.

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. 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

PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile tedavi edilen hastalarda advers olayların genel sıklığı, Rivastigmin kapsül tedavisi gören hastalarda gözlenen orandan daha düşük bulunmuştur. Bulantı ve kusma, aktif tedavi gören hastalarda en sık karşılaşılan advers olaylardır. Bununla birlikte, her iki advers olayın gözlenme oranları Rivastigmin kapsül ile karşılaştırıldığında PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster grubunda daha düşük orandadır.

En yaygın bildirilen advers ilaç reaksiyonları, özellikle titrasyon sırasında gelişen bulantı ve kusma gibi gastrointestinal olanlardır.

Aşağıda, 24 haftalık, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü klinik çalışmada PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster (PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster, PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile titre edilmiştir) hedef dozunda tedavi edilen 291 Alzheimer demansı hastasında gözlenen advers ilaç reaksiyonları (tıbbi üründen kaynaklandığı düşünülebilecek olan olaylar) gösterilmektedir.

Advers reaksiyonlar, sıklık aralıklarına göre gruplanmıştır; aşağıdaki sıralama kullanılarak en sık gözlenen reaksiyon ilk sırada yazılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksiya

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Anksiyete, depresyon, deliryum

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, senkop

Çok seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare, dispepsi, abdominal ağrı, kusma, bulantı

Yaygın olmayan: Gastrik ülser

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Uygulama bölgesi reaksiyonları (Uygulama yeri eritemi, uygulama yeri kaşıntısı, uygulama yeri ödemi, uygulama yeri dermatiti, uygulama yeri iritasyonu) halsizlik, asteni, pireksi, kilo kaybı

Yukarıda belirtilen çalışmada PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster'den yüksek dozlar kullanıldığında sersemlik hissi, uykusuzluk, ajitasyon, iştah kaybı, atriyal fibrilasyon ve kardiyak yetmezliğin PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster veya plasebo ile olduğundan daha sık olarak gözlenmiş olması bir doz etki ilişkisinin varlığını düşündürmektedir. Ancak bu olaylar PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile plasebo ile olduğundan daha yüksek bir sıklıkta gözlenmemiştir.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları yalnızca Rivastigmin kapsül ve oral solüsyon ile görülmüşlerdir ve PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile yapılan klinik çalışmalarda görülmemiştir: Sersemlik (çok yaygın); ajitasyon, uyuklama, yorgunluk, titreme, konfüzyon, terlemede artış (yaygın); uykusuzluk, kazara düşme, karaciğer fonksiyon testlerinde artış (yaygın olmayan); nöbetler, düodenal ülserler, angina pectoris (seyrek); kardiyak aritmi (örn. atriyo-ventriküler blok, atriyal fibrilasyon ve taşikardi), hipertansiyon, pankreatit, gastrointestinal hemoraji, halüsinasyon (çok seyrek) ve bazı durumlarda özofagus rüptürü ile birlikte görülebilen şiddetli kusma (bilinmiyor).

Deri tahrişi:

Klinik çalışmalarda cilt reaksiyonları her vizitte uygulama bölgesindeki eritem, ödem, pullanma, çatlak, kaşıntı ve ağrı/batma/yanmanın derecesini değerlendiren bir cilt iritasyonu derecelendirme ölçeği kullanılarak ölçülmüştür. En sık gözlenen semptom, hastaların çoğunda 24 saat içinde kaybolan eritem olmuştur. 24 haftalık bir çift kör çalışmada PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile en sık görülen semptomlar (cilt iritasyonu ölçeğine göre) çok hafif (%21.8), hafif (%12.5) veya orta şiddette (%6.5) eritem veya çok hafif (%11.9), hafif (%7.3) veya orta şiddette (%5.0) kaşıntı olmuştur. PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile en sık görülen şiddetli semptom kaşıntı (%1.7) ve eritem (%1.1) olmuştur. Cilt reaksiyonlarının birçoğu uygulama yeri ile sınırlı kalmıştır ve PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster grubunda hastaların yalnızca %2.4'ünün çalışmadan ayrılmasına yol açmıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Kazara doz aşımı vakalarının çoğu herhangi bir klinik bulgu veya belirti ile ilişkili bulunmamıştır ve hastaların hemen hepsi rivastigmin ile tedavilerini sürdürmüştür. Ortaya çıkan belirtilerin arasında bulantı, kusma, ishal, hipertansiyon ve halüsinasyonlar yer almıştır. Kolinesteraz inhibitörlerinin kalp atım hızı üzerindeki bilinen vagotonik etkilerine bağlı olarak bradikardi ve/veya senkop da görülebilir.

Bir vakada 46 mg ilaç alınmıştır; geleneksel medikal girişimleri takiben hasta 24 saat içinde tamamen iyileşmiştir.

Halihazırda PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile doz aşımı hakkında veri yoktur.

Tedavi:

Rivastigmin yaklaşık 3.4 saatlik bir plazma yarılanma ömrüne ve yaklaşık 9 saatlik asetilkolinesteraz inhibisyonu süresine sahip olduğu için, asemptomatik dozaşımı vakalarında

tüm PROMETAX PATCH transdermal flasterlerinin hemen çıkarılması ve sonraki 24 saat boyunca başka bir flaster takılmaması önerilmektedir. Şiddetli bulantı ve kusma ile ilişkili doz aşımında, antiemetiklerin kullanılması düşünülmelidir. Diğer advers olaylar için gerektiğinde semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Çok şiddetli doz aşımında, atropin kullanılabilir. Başlangıç dozu olarak 0.03 mg/kg i.v. atropin sülfat önerilir; sonraki dozlar klinik yanıtı göre ayarlanır. Antidot olarak skopolamin kullanımı önerilmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kolinesteraz inhibitörü
ATC Kodu: N06DA03.

Alzheimer hastalığı tarzı demanstaki patolojik değişiklikler, ön beyin tabanından serebral kortekse ve hipokampusa uzanan kolinerjik nöronal yolları ilgilendirir. Bu yolların, dikkat, öğrenme ve hafıza ve diğer bilişsel işlemlerde rol aldığı bilinmektedir. Karbamat türü bir asetil-ve butiril-kolinesteraz inhibitörü olan rivastigminin, işlevsel olarak sağlam kolinerjik nöronlar tarafından salınan asetilkolinin parçalanmasını yavaşlatarak kolinerjik nöroiletimi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, rivastigminin kortekste ve hipokampusta bulunan asetilkolinin miktarını seçici olarak artırdığını göstermektedir. Bu yüzden PROMETAX PATCH transdermal flaster, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ile ilişkili, kolinerjik aracılı bilişsel kusurlar üzerinde iyileştirici etki yapabilir. Bunun yanı sıra, kolinesteraz inhibisyonunun amiloidojenik beta-amiloid-öncül proteini (AÖP) kısımlarının oluşumunu ve dolayısıyla Alzheimer hastalığının temel patolojik özelliklerinden biri olan amiloid plakların oluşumunu yavaşlatabileceğine ilişkin bazı bulgular vardır.

Rivastigmin, enzimleri geçici olarak inaktive eden kovalent bağlı bir kompleks oluşturarak hedef enzimlerle etkileşir. Sağlıklı genç erkeklerde, oral 3.0 mg dozu, uygulamadan sonraki ilk 1.5 saat içinde beyin omurilik sıvısındaki (BOS) asetilkolinesteraz (AKE) aktivitesini yaklaşık % 40 oranında azaltır. Maksimum inhibitör etkinin elde edilmesinden yaklaşık 9 saat sonra enzim aktivitesi başlangıç seviyelerine döner. Sağlıklı genç gönüllülerde BOS'taki butirilkolinesteraz (BuKE) aktivitesi geçici olarak inhibe olmuştur ve başlangıçtan 3.6 saat sonra artık başlangıç seviyesinden farklı değildir. Alzheimer hastalığı (AH) bulunan hastalarda, rivastigmin ile BOS'ta asetilkolinesteraz inhibisyonu, test edilen en yüksek doz olan günde iki kez 6 mg uygulamasına kadar doza bağımlıdır. Rivastigminle AH hastalarının BOS'da BuKE aktivitesinin inhibisyonu, AKE aktivitesinin inhibisyonuna benzer bulunmuştur; günde iki kez 6 mg verildikten sonra başlangıca göre değişim % 60'tan fazladır. Rivastigminin BOS'taki AKE ve BuKE aktivitesi üzerindeki etkisi, çalışma yapılan en uzun süre olarak, 12 aylık uygulamadan sonra devam etmiştir. BOS'ta AKE ve BuKE'nin rivastigmin tarafından inhibisyon derecesi ile AH hastalarında bilişsel performansın bir bileşik ölçütündeki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar belirlenmiştir; bununla birlikte, sadece BOS'taki BuKE inhibisyonu, hız, dikkat ve hafıza ile ilişkili alt testlerdeki düzeltilmelerle anlamlı ve tutarlı olarak korelasyon içindedir.

Alzheimer Demansı Klinik Çalışmalar

Alzheimer demansı bulunan hastalarda PROMETAX PATCH transdermal flasterlerinin etkililiği, 24 haftalık çift-kör bir ana çalışmada ve bunun açık-etiketli uzatma fazında ortaya konmuştur. Bu çalışmada yer alan hastaların MMSE (Mini-Mental State Examination; Mini Mental Durum İncelemesi) puanı 10–20 bulunmuştur. Etkililik, 24 haftalık tedavi dönemi

süresince düzenli aralıklarla uygulanan bağımsız, alana özgü değerlendirme araçlarının kullanımıyla kanıtlanmıştır. Bunlar arasında ADAS-Cog (bilişselliğin performansa dayalı bir ölçütü) ve ADCS-CGIC (hastanın bakımdan sorumlu kişinin katılımına izin verecek şekilde, hastanın hekim tarafından kapsamlı genel değerlendirmesi) ve ADCS-ADL (kişisel hijyen, beslenme, giyinme, alışveriş gibi ev işleri, kişinin kendini çevreye uydurma ve finansal etkinliklere katılma yeteneğinin elde tutulması gibi gündelik yaşam aktivitelerinin hastanın bakımınından sorumlu kişi tarafından değerlendirilmesi) yer alır. Bu üç değerlendirme aracının 24 haftalık sonuçları Tablo 3'te özetlenmektedir.

Tablo 3:

TEA Topluluk (SGİT)	PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster (18 mg rivastigmin)	PROMETAX PATCH 20 transdermal flaster (36 mg rivastigmin)	Rivastigmin kapsül 12 mg/gün	Plasebo
	N = 251	N = 264	N = 256	N = 282
ADAS-Cog				
Ortalama başlangıç ± SD	(n=248) 27.0 ± 10.3	(n=262) 27.4 ± 9.7	(n=253) 27.9 ± 9.4	(n=281) 28.6 ± 9.9
24. haftada ortalama değişim ± SD	-0.6 ± 6.4	-1.6 ± 6.5	-0.6 ± 6.2	1.0 ± 6.8
Plaseboya göre p-değeri	0.005* ¹	<0.001* ¹	0.003* ¹	
ADCS-CGIC				
Ortalama puan ± SD	(n=248) 3.9 ± 1.20	(n=260) 4.0 ± 1.27	(n=253) 3.9 ± 1.25	(n=278) 4.2 ± 1.26
Plaseboya göre p-değeri	0.010* ²	0.054 ²	0.009* ²	
ADCS-ADL				
Ortalama başlangıç ± SD	(n=247) 50.1 ± 16.3	(n=263) 47.6 ± 15.7	(n=254) 49.3 ± 15.8	(n=281) 49.2 ± 16.0
24. haftada ortalama değişim ± SD	-0.1 ± 9.1	0.0 ± 11.6	-0.5 ± 9.5	-2.3 ± 9.4
Plaseboya göre p-değeri	0.013* ¹	0.017* ¹	0.039* ¹	

* plaseboya göre p≤0.05

TEA: Tedavi edilmesi amaçlanmış; SGİT: İleriye Taşınan Son Gözlem

¹ Faktörler olarak tedavi ve ülke, eş değişken olarak başlangıç değeri kullanılan ANCOVA'ya dayanır. Negatif ADAS-Cog değişiklikleri iyileşmeyi gösterir. Pozitif ADCS-ADL değişiklikleri iyileşmeyi gösterir.

² Ülke için engel konan CMH testine (Van Elteren test) dayanır. Dördün altındaki ADCS-CGIC puanları iyileşmeyi gösterir.

24 haftalık çalışmada klinik olarak anlamlı düzeyde yanıt veren hastalar için elde edilen sonuçlar Tablo 4'te sunulmaktadır. Klinik olarak anlamlı iyileşme, öncelikli olarak ADAS-cog testinde en az 4 puan iyileşme olması, ADCS-CGIC'de ve ADCS-ADL'de hiç kötüleşme olmaması olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4

ITT-LOCF Populasyonu	Klinik olarak Anlamlı Yanıt Veren Hastalar (%)			
	PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster (18 mg rivastigmin)	PROMETAX PATCH 20 transdermal flaster (36 mg rivastigmin)	Rivastigmin kapsül 12mg/gün	Plasebo
ADCS-CGIC ve ADCS-ADL'de hiç kötüleşme olmaksızın ADAS-Cog'da en az 4 puan iyileşme	17.4*	20.2**	19.0**	10.5

plaseboya göre *p<0.05, ** p<0.01

Parkinson hastalığına eşlik eden demans

Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı bulunan hastalarda rivastigminin etkililiği ve güvenilirliği, Rivastigmin kapsüller kullanılarak gösterilmiştir, fakat bu konuda PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile yürütülmüş herhangi bir çalışma yoktur.

Alzheimer hastalığı bulunan hastalarda PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile yürütülen bir çalışmadan elde edilen modellenmiş farmakokinetik veriler, PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster için toplam günlük maruziyet miktarının (EAA) yaklaşık olarak günde iki kez 6 mg kapsül dozuyla elde edilen orana eşdeğer olduğunu gösterdi. Günde iki kez 6 mg kapsül dozu, Parkinson hastalığı demansı bulunan hastalarda kullanılan en yüksek dozdur. Hem ADAS-Cog hem ADCS-CGIC açısından plasebo ile karşılaştırıldığında üstün etkililik gösteren ortalama günlük idame kapsül dozu 8.7 mg rivastigmin olarak belirlenmiştir. Bu kanıt, Parkinson hastalığı ile ilişkili demans bulunan hastalarda PROMETAX PATCH transdermal flaster kullanımını desteklemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

24 saatte transdermal flasterden salınan rivastigmin dozu (mg/24 saat), 24 saatte bir kapsülden elde edilen rivastigmin plazma konsantrasyonuna (mg) eşit sayılamaz.

Emilim:

PROMETAX PATCH transdermal flasterlerinden rivastigminin emilimi yavaştır. İlk dozdan sonra, 0.5-1 saatlik bir gecikme süresinden sonra saptanabilen plazma konsantrasyonları gözlemlenmiştir. Her ne kadar en yüksek değerlere (C_{maks}) genellikle daha geç (10-16 saat) ulaşılsa da konsantrasyonlar daha sonra yavaş yavaş yükselir ve tipik olarak 8 saat sonra en yüksek düzeylere yaklaşmış. Plazma doruk değerinden sonra, plazma konsantrasyonları, 24 saatlik uygulama döneminin geri kalan süresi boyunca yavaş yavaş azalırlar. Çoklu dozlamada (kararlı hal durumunda olduğu gibi), önceki flaster yenisiyle değiştirildikten sonra yeni takılan flasterden emilim, eliminasyondan daha hızlı hale gelene kadar başlangıçta ortalama olarak yaklaşık 40 dakika boyunca plazma konsantrasyonları yavaş yavaş azalır ve plazma seviyeleri yeniden yükselmeye başlayarak yaklaşık 8. saatte yeni bir plazma doruk düzeyine ulaşır. Kararlı hal durumunda, vadi seviyeleri, doruk seviyelerinin yaklaşık % 50'si kadardır; bunun tersine, oral dozlamada dozlar arasında konsantrasyon neredeyse sıfıra kadar inerler. Oral formülasyonla karşılaştırıldığında daha az belirgin olsa da, rivastigmine maruziyet miktarları (C_{maks} ve EAA) yükselen flaster dozlarıyla birlikte orantılı olarak artış göstermiştir. PROMETAX PATCH 5

transdermal flasterden PROMETAX PATCH 10 transdermal flastere doğru doz yükseltildiğinde rivastigminin EAA değerinde 2.6 kat artış görülmektedir.

En yüksek ve en düşük konsantrasyonların ((Cmaks-Cmin)/Cort) arasındaki göreceli farkın bir ölçütü olan dalgalanma indeksi (FI); PROMETAX PATCH 5 transdermal flaster ile 0.58 ve PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster ile 0.77'dir ve oral formülasyonun en düşük ve en yüksek konsantrasyonları arasındaki dalgalanmadan daha azını göstermektedir. (FI=3.96 (6 mg/gün) ve 4.15 (12 mg/gün)).

Oral uygulamayla flaster uygulamasının doğrudan karşılaştırıldığı bir tek doz çalışmasında, rivastigminin farmakokinetik parametrelerindeki (doz/kg olarak vücut ağırlığı değerine normalize edilir) denekler arası değişkenlik, flaster uygulamasından sonra sırasıyla % 43 (Cmaks) ve % 49 (EAA_{0-24saat}) oranları karşısında, oral kapsül uygulamasından sonra sırasıyla % 74 ve % 103 bulunmuştur. Benzer şekilde, rivastigminin farmakokinetik parametrelerindeki denekler arası değişkenlik, tekrarlayan dozlar verilen Alzheimer demanslı hastalarda yapılan bir kararlı hal durumu çalışmasında oral kapsül uygulamasına oranla flaster uygulamasında daha düşük bulunmuştur. Hastalar arası değişkenlik, flaster uygulamasından sonra en fazla % 45 (Cmaks) ve % 43 (EAA_{0-24saat}) iken, oral formun uygulamasından sonra sırasıyla % 71 ve % 73 bulunmuştur.

Alzheimer demanslı hastalarda kararlı hal durumundayken ilaca maruziyet (rivastigmin ve metaboliti NAP226-90) ile vücut ağırlığı arasında bir ilişki gözlenmiştir. Vücut ağırlığı 65 kg olan bir hasta ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı 35 kg olan bir hastada rivastigmin kararlı hal konsantrasyonları yaklaşık iki kat olabilirken, vücut ağırlığı 100 kg olan bir hastada bu konsantrasyonlar yaklaşık yarısı kadar olabilir. Vücut ağırlığının ilaca maruziyet üzerindeki etkisi, titrasyonla doz artırılması sırasında vücut ağırlığı çok düşük hastalara özel dikkat gerektiğini düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Rivastigmine (ve metaboliti NAP226-90'a) maruziyet (EAA_∞), flaster sırta, göğse veya üst kola uygulandığında en yüksek düzeydedir. Eğer bu üç bölgeden hiçbirisi uygun değilse diğer iki bölge (karın ve kalça) kullanılabilir, ancak hekim, rivastigmin plazma maruziyetinin bu bölgelerle ilişkili olarak yaklaşık %20-30 daha düşük olduğunu göz önünde bulundurmalıdır.

flaster ile tedavisinin ikinci gününde plazma seviyelerinin birinci günden daha yüksek olması dışında, Alzheimer hastalığı bulunan hastalarda plazmada rivastigmin ve metaboliti NAP226-90'ın anlamlı bir birikimi olmaz.

Dağılım:

Rivastigmin plazma proteinlerine zayıf bağlanır (yaklaşık % 40). Kan-beyin bariyerini kolayca geçer ve 1.8-2.7 l/kg aralığında bir görünür dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon:

Rivastigmin transdermal tedavi sisteminin çıkarılmasından sonra plazmada yaklaşık 3.4 saatlik eliminasyon yarılanma ömrüyle hızlı ve yoğun biçimde metabolize edilir. Eliminasyon, emilim hızıyla sınırlıdır (iki durumlu kinetikler); bu durum oral veya i.v. uygulamalarla karşılaştırıldığında (1.4 - 1.7 saat) flaster uygulamasından sonra t_{1/2} değerinin daha uzun olmasını (3.4 saat) açıklar. Metabolizma başlıca kolinesteraz aracılı hidroliz yoluyla dekarbamilenmiş metabolitin açığa çıkmasıyla gerçekleşir. In vitro koşullarda, bu metabolit minimal asetilkolinesteraz inhibisyonu (< % 10) gösterir. In vitro çalışmalardan ve hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlara dayanarak, temel sitokrom P450 izoenzimleri rivastigmin metabolizmasına minimal düzeyde katılır. Rivastigminin toplam plazma klerensi, 0.2 mg intravenöz doz uygulamasından sonra yaklaşık 130 litre/saat'tir ve 2.7 mg intravenöz doz

uygulamasından sonra 70 litre/saat'e düşer; bu değer, rivastigminin atılımının doyurulmasına bağlı olarak gelişen doğrusal olmayan, orantılık üzeri farmakokinetikleriyle tutarlıdır.

Metabolit-ana bileşik EAA_∞ oranı, flaster uygulamasından sonra yaklaşık 0.7, oral uygulamadan sonra ise 3.5 bulunmuştur; bu bulgu, dermal uygulamadan sonra çok daha az metabolizma gerçekleştiğini göstermektedir. Muhtemelen presistemik (hepatik ilk geçiş) metabolizma olmaması nedeniyle flaster uygulamasından sonra daha az NAP226-90 oluşmuştur.

Eliminasyon:

İdrarda eser miktarda değişmemiş halde rivastigmine rastlanır; metabolitlerin böbreklerden süzülmesi, başlıca atılım yoludur. ¹⁴C-rivastigmin uygulamasını takiben, böbreklerden atılım 24 saat içinde hızlı ve hemen hemen tamdır (> % 90). Uygulanan dozun % 1'den azı dışkıyla atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Bu bölüm ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:

PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile tedavi edilen Alzheimer hastalığı bulunan hastalarda rivastigmine maruziyet üzerinde yaşın herhangi bir etkisi yoktur.

Cinsiyet:

Cinsiyet ve ırkın PROMETAX'ın yapısı üzerindeki etkilerini araştıran özel farmakokinetik çalışma yoktur, fakat bir popülasyon farmakokinetik analizi cinsiyetin (n=277 erkek ve 348 kadın) ve ırkın (n=575 Beyaz, 34 Siyah, 4 Asya ve 12 Diğer ırk) oral yoldan verilen PROMETAX'ın klerensini etkilemediğini göstermektedir. Benzer bulgular PROMETAX PATCH transdermal flaster uygulamasından sonra elde edilen farmakokinetik verilerin analizi ile de saptanmıştır.

Pediyatrik hastalarda:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Oral uygulamadan sonra, rivastigminin C_{maks} ve EAA değeri, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında orta derece böbrek yetmezliği bulunan Alzheimer hastalarında iki kattan daha fazladır; bununla birlikte, ağır böbrek yetmezliği bulunan Alzheimer hastalarında rivastigminin C_{maks} ve EAA değerlerinde herhangi bir değişiklik belirlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda PROMETAX PATCH transdermal flasterleri ile herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında hafiften orta dereceye kadar karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda oral uygulamadan sonra, rivastigminin C_{maks} değeri yaklaşık % 60 daha yüksektir ve rivastigminin EAA değeri, iki kattan daha fazla yüksek bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite:

Farelerde hesaplanan oral LD₅₀ değerleri, 5.6 mg baz/kg (erkekler) ve 13.8 mg baz/kg (kadınlar) bulunmuştur. Sıçanlarda hesaplanan oral LD₅₀ değerleri 8.1 mg baz/kg (erkekler) ve 13.8 mg baz/kg (kadınlar) bulunmuştur.

Mükerrer doz toksisitesi:

Farelerde, sıçanlarda, tavşanlarda, köpeklerde ve minik domuzlarda yürütülen oral ve topikal mükerrer doz toksisitesi çalışmaları, sadece farmakolojik etkinin aşırılışması ile ilişkili etkilerin geliştiğini göstermiştir. Herhangi bir hedef organ toksitesi gözlemlenmemiştir. Hayvan çalışmalarındaki oral ve topikal dozlama, kullanılan hayvan modellerinin duyarlılığı nedeniyle sınırlıdır.

Mutajenite:

Rivastigmin, gen mutasyonu testlerinde, DNA hasarı ve *in vivo* kromozomal hasar bakımından mutajenik bulunmamıştır. *In vitro* kromozomal hasar testlerinde, çok yüksek konsantrasyonlarda, kromozomal aberasyonlar taşıyan hücrelerin sayısında küçük bir artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, daha anlamlı *in vivo* kromozomal hasar testlerinde herhangi bir klastojenik aktivite bulgusu elde edilmediği için, en büyük olasılıkla *in vitro* bulgular yalancı pozitif gözlemlerdir.

Karsinojenite:

Tolere edilen en yüksek doz kullanılarak farelerde yapılan oral ve topikal çalışmalarda ve sıçanlarda yapılan bir oral çalışmada herhangi bir karsinojenite kanıtına rastlanmamıştır. Rivastigmine ve metabolitlerine maruziyet, en yüksek dozlardaki Rivastigmin kapsüllerle ve transdermal tedavi sistemleri ile insan maruziyetine yaklaşık olarak eşdeğer düzeylerdeydi.

Üreme sistemi toksisitesi:

2.3 mg baz/kg/gün'e kadar doz seviyeleriyle gebe sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen oral çalışmalar, rivastigminin teratojenik bir potansiyel taşıdığını göstermemiştir. Benzer şekilde, 1.1 mg baz/kg/gün'e kadar doz uygulanan sıçanlarda rivastigminin doğurganlık, üreme performansı veya uterusu ya da doğum sonrası büyüme ve gelişim üzerinde herhangi bir olumsuz etkisine ilişkin kanıtlar mevcut değildir. Gebe hayvanlarda spesifik deri çalışmaları yapılmamıştır.

Deri toksisitesi:

Rivastigmin transdermal tedavi sistemleri fototoksik değildir. Diğer bazı deri toksisitesi çalışmalarında, kontroller de dahil olmak üzere laboratuvar hayvanlarının derilerinde hafif tahriş edici bir etki gözlenmiştir. Bu, PROMETAX PATCH transdermal flasterlerinin hastalarda hafif eriteme neden olma potansiyeline işaret edebilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Vitamin E
Poli butilmetakrilat
Metil-metakrilat
Akrilik kopolimer
Silikon yağı (Av. Far.)

6.2. Geçimsizlikler

Transdermal tedavi sisteminin yapışkan özellikleri ile etkileşimden kaçınmak üzere PROMETAX PATCH transdermal flasterlerinin uygulanacağı deri alanı üzerine herhangi bir krem, losyon veya toz uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Transdermal flasteri kullanıncaya kadar paketi içinde tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj materyali:

Çocukların açamayacağı her bir paket, çok katmanlı kağıt/polyester/alüminyum/poliakrilonitril materyalden yapılmıştır. Her bir pakette bir transdermal flaster bulunur.

Sekonder ambalaj materyali:

30'arlık iki paket bir karton kutuda paketlenir. Her bir kutuda, 60 adet PROMETAX PATCH 10 transdermal flaster bulunur.

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

Kullanılmış transdermal flasterleri, yapışkan yüzeyler karşı karşıya gelecek şekilde katlanmalı ve çocukların erişemeyeceği ve göremeyeceği güvenli bir yere atılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti.

Suryapı-Akel İş Merkezi

Rüzgarlıbahçe Mahallesi

Şehit Sinan Eroğlu Cad. No:6

34805 Kavacık-Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

134 - 78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-