

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSTART® 2 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1.0 ml'de;

Rivastigmin hidrojen tartarat 3.2 mg (2 mg rivastigmine eşdeğer bazda)

Yardımcı maddeler:

1.0 ml'de;

Sodyum benzoat 1.0 mg

Sodyum sitrat 6.442 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Açık sarı renkli berrak çözelti.

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

Uygulama şekli:

RİSTART® sabah ve akşam yemeklerinde olmak üzere günde 2 defa alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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 advers olaylar yaşayabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir; bununla birlikte RİSTART® kapsülleri ya da oral solüsyon, hastaların yakından takip edilmesi koşuluyla bu hasta popülasyonunda kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

RİSTART®'in çocuklarda kullanımına ilişkin veri bulunmadığından çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Rivastigminin 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,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviye, her zaman günde 2 defa 1.5 mg dozla başlanmalıdır ve doz, hastanın idame dozuna ayarlanmalıdır. Eğer tedaviye birkaç 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

Tedavi başlatıldığında ve/veya doz artırıldığında mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal hastalıklar meydana gelebilir. Bunlar doz azaltımına yanıt verebilir. Diğer durumlarda RİSTART® 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. İstenmeyen etkiler).

Alzheimer hastaları rivastigmin de dahil olmak üzere kolinesteraz inhibitörleri alırken kilo kaybedebilirler. Hastanın kilosu RİSTART® ile tedavi sırasında takip edilmelidir.

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

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 İstenmeyen etkiler).

Rivastigmin, diğer kolinerjikler gibi, mide asidi salgısının artmasına yol açabilir ve idrar yolu obstrüksiyonu ve nöbetlerini alevlendirebilir. Bu durumların gelişmesine elverişli hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunması gerekir.

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

Diğer kolinomimetikler gibi rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir. Parkinson hastalığına eşlik eden demansı bulunan ve RİSTART® kapsüller ve solüsyonla tedavi edilmiş olan hastalarda, başta tremor olmak üzere Parkinson semptomlarında kötüleşme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Klinik açıdan anlamlı böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalar daha fazla advers olaylar yaşayabilir. Bireysel tolerabiliteye göre yapılan doz titrasyon önerileri yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir; bununla birlikte RİSTART® kapsülleri ya da oral solüsyon, hastaların yakından takip edilmesi koşuluyla bu hasta popülasyonunda kullanılabilir.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1,67 mg sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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.

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 etkiye tanık olunmamıştır.

Rivastigminin; antiasitler, antiemetikler, antidiabetikler, santral etkili antihipertansifler, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, inotropik ilaçlar, antianjinaller, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, östrojenler, analjezikler, benzodiazepinler ve antihistaminikler gibi yaygın biçimde reçete edilen ilaçlarla birlikte kullanılması rivastigmin kinetiklerinde bir başkalaşım ya da klinik ile ilgili istenmeyen etkilerde artış ile ilişkili değildir.

Rivastigmin, farmakodinamik etkileri göz önünde tutularak, diğer kolinomimetik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır ve antikolinerjik ilaçların aktivitesini olumsuz etkileyebilir.

Bir kolinesteraz inhibitörü olması nedeniyle rivastigmin, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşetici ilaçların etkilerini artırabilir.

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)

RİSTART®'ı reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ilacın gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarında, rivastigminin teratojenik etkisi bulunmamıştır. Ancak, RİSTART®'ın güvenliliği insan gebeliğinde tasdik edilmemiştir ve RİSTART®, gebe kadınlara yalnızca eğer tedaviden sağlanacak yarar fetus üzerindeki potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlarda ve tavşanlarda rivastigmin kullanımında, maternal toksisiteyle ilişkili dozlar dışında, fertilité veya embriyo/fetus gelişmesi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

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 uyukuluk halini tetikleyebilir. Bu nedenle, demans bulunan ve rivastigmin ile tedavi edilen hastalarda, araç kullanmayı sürdürülebilir ve karmaşık makineleri idare edebilme yeteneği, tedaviyi uygulayan hekim tarafından rutin olarak değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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.

Aşağıda listelenen advers olaylar; rivastigmin kapsüller ve oral solüsyon 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 ($< 1/10.000$), bilinmeyen (eldeki verilere göre sıklığı bilinmeyen).

**Alzheimer Demansı olan
hastalarda gözlenen
istenmeyen etkiler**

**Parkinson Demansı olan
hastalarda gözlenen
istenmeyen etkiler**

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok seyrek:

İdrar yolu enfeksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

| | | |
|--------------------------------|-------------|----------------------------|
| Yaygın: | | Azalmış iştah, dehidrasyon |
| Bilinmeyen²: | Dehidrasyon | |

Psikiyatrik hastalıklar

| | | |
|----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Yaygın: | Ajitasyon, konfüzyon, anksiyete | Anksiyete, uykusuzluk, huzursuzluk |
|----------------|---------------------------------|------------------------------------|

| | | |
|------------------------|-----------------------|--|
| Yaygın olmayan: | Uykusuzluk, depresyon | |
|------------------------|-----------------------|--|

| | | |
|--------------------|-----------------|--|
| Çok seyrek: | Halüsinasyonlar | |
|--------------------|-----------------|--|

| | | |
|--------------------------------|---------------------------|--|
| Bilinmeyen²: | Saldırganlık, huzursuzluk | |
|--------------------------------|---------------------------|--|

Sinir sistemi hastalıkları

| | | |
|--------------------|-------------|--------|
| Çok yaygın: | Baş dönmesi | Tremor |
|--------------------|-------------|--------|

| | | |
|----------------|-------------------------------|--|
| Yaygın: | Baş ağrısı, somnolans, tremor | Baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı, Parkinson hastalığının kötüleşmesi, bradikinezi, diskinezi, kas rijiditesi, hipokinezi |
|----------------|-------------------------------|--|

| | | |
|------------------------|--------|---------|
| Yaygın olmayan: | Senkop | Distoni |
|------------------------|--------|---------|

| | | |
|----------------|----------|--|
| Seyrek: | Nöbetler | |
|----------------|----------|--|

Kardiyak hastalıklar

| | | |
|----------------|--|------------|
| Yaygın: | | Bradikardi |
|----------------|--|------------|

| | | |
|------------------------|--|--|
| Yaygın olmayan: | | Atrial fibrilasyon, atriyoventriküler blok |
|------------------------|--|--|

| | | |
|----------------|--------------------------------------|--|
| Seyrek: | Angina pectoris, miyokard infarktüsü | |
|----------------|--------------------------------------|--|

| | | |
|--------------------|--|--|
| Çok seyrek: | Kardiyak aritmi (örn: bradikardi, atriyo-ventriküler blok, atriyal fibrilasyon ve taşikardi) | |
|--------------------|--|--|

| | | |
|--------------------------------|----------------------|--|
| Bilinmeyen²: | Hasta sinüs sendromu | |
|--------------------------------|----------------------|--|

Vasküler hastalıklar

| | | |
|--------------------|---------------|--|
| Yaygın: | | Hipertansiyon ¹ , hipotansiyon ¹ |
| Çok seyrek: | Hipertansiyon | |

Gastrointestinal hastalıklar

| | | |
|--------------------|---|--|
| Çok yaygın: | Bulantı, kusma, ishal, iştah kaybı | Bulantı, kusma |
| Yaygın: | Karın ağrısı ve dispepsi | Diyare, karın ağrısı ve hazımsızlık, aşırı salya salgısı |
| Seyrek: | Mide ve duodenum ülserleri | |
| Çok seyrek: | Gastrointestinal kanama, pankreatit, özofajiyal çatlağa eşlik eden şiddetli kusma | |

Hepato-bilier hastalıklar

| | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| Yaygın olmayan: | Anormal karaciğer fonksiyon testleri | |
| Bilinmeyen²: | Hepatit | |

Deri ve deri altı doku hastalıkları

| | | |
|--------------------------------|---|----------------|
| Yaygın: | Hiperhidrozis | Artmış terleme |
| Seyrek: | Deri döküntüsü, pruritus, | |
| Bilinmeyen²: | Yaygın kutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları | |

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

| | | |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Çok yaygın: | | Düşme |
| Yaygın: | Bitkinlik ve asteni, kırıklık | Yorgunluk, asteni, denge bozukluğu |
| Yaygın olmayan: | Düşmek | |

Araştırmalar

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

¹ Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalarda 76 haftalık prospektif, açık etiketli çalışmada gözlenen istenmeyen etkiler

² Pazarlama sonrası deneyime göre. Bu reaksiyonlar boyutu belli olmayan bir popülasyondan gönüllülük ilkesine bağlı olarak bildirilmiş olduğundan bunların sıklığı güvenilir bir şekilde tahmin etmek her zaman mümkün olmamaktadır.

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

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

Tablo

| Parkinson hastalığına eşlik eden demans vakalarında önceden belirlenen ve Parkinson hastalığının kötüleşmesini yansıtırabilecek advers olaylar | Rivastigmin 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 (kötüleştmesi) | 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 |

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Kaza sonucu gelişen hemen tüm doz aşımı vakalarına, herhangi bir klinik belirti ya da semptom eşlik etmemiş ve bu hastaların neredeyse tümü, rivastigmin tedavisine devam etmişlerdir. Bulantı, kusma ve ishal, hipertansiyon veya hallüsinasyonlar; semptom veren doz

aşımı vakalarında bildirilen semptomlardandır. Kolinesteraz inhibitörlerinin kalp üzerindeki, bilinen vagotonik etkisi nedeniyle; ayrıca bradikardi ve/veya senkop gelişebilir. 46 mg rivastigmin alan bir vaka bildirilmiş; hasta, konservatif tedaviyle 24 saat içerisinde tamamen iyileşmiştir.

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: Beyne selektif kolinesteraz inhibitörü

ATC kodu: N06D A03.

Alzheimer hastalığında olduğu gibi demanstaki patolojik değişiklikler, bazal ön beyinden serebral korteks ve hipokampüse uzanan kolinerjik nöronal yollarda olmaktadır. Bu yolların; dikkat, öğrenme ve hafıza ve diğer bilişsel işlemlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Karbamat tipi bir beyin-seçici 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, RİSTART®, 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 bağ kompleksi oluşturarak onları geçici olarak etkisizleştirir. Sağlıklı genç erkeklerde, 3.0 mg oral doz, alımından 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 butirilkolinesteraz 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 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 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, rivastigminin 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. Rivastigminin bu ölçümlerdeki etkileri (örneğin, 26. haftada ADAS-cog'in plasebodan farkı 5 puan) bozunma oranlarında en az 6 aylık gecikmeye işaret etmektedir.

Rivastigmin 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 rivastigmin 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 rivastigmin alan hastalarda en azından % 15 daha fazla iyileşmiştir.

Parkinson hastalığına eşlik eden demansta yapılan klinik çalışmalar

Rivastigminin, Parkinson hastalığına eşlik eden demanstaki etkinliği, 24 hafta devam eden çokmerkezli, çift-kör, kontrollere 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.

5.2. Farmakokinetik zellikler

Genel zellikler

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, yaklaşık %36'dır. Rivastigminin besinlerle birlikte alınması, emilimini (t_{maks}) 74 dakika geciktirir, C_{maks} değerini %43 dşrtr ve EAA (Eğri altı alan) değerini yaklaşık %9 artırıır.

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* ve 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 Diğer tıbbi türünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Eliminasyon:

Değerikliğe 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 dışıyla atılır. Alzheimer hastalarında rivastigmin veya dekarbamilat metaboliti birikmez.

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/dak) 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. Rivastigmin klirensi 1.7 L/dak'dır. Şiddetli ve orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalar arasındaki bu farklılığın nedeni açık değildir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriyatrik 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.

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

5.3. Klinik ncesi güvenlilik 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 tr olmak üzere türler arasında değişiklik göstermiştir. Hiç bir türde organ toksisitesi ya da klinik patoloji değişiklikleri gözlenmemiş olsa da gastrointestinal etkiler köpeklerde belirgindir.

Mutajenisite

Rivastigmin, *in vitro* gen mutasyonu, birincil DNA hasarı için yapılan testlerde mutajenik etki göstermemiştir. *In vitro* kromozomal hasar testlerinde yüksek konsantrasyonlarda kromozomal sapmalar taşıyan hücre sayısında ktk 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.

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 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 fertilitte, üreme performansı ya da rahim içi veya postnatal büyüme ve gelişme üzerinde advers etkiler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum benzoat (E211)

Kinolin sarısı (E104)

Sitrik asit monohidrat

Sodyum sitrat

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında dik olarak saklayınız. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk kilitli, koruma halkalı plastik kapak ile kapatılmış, ağzı LDPE pipet adaptörlü, 125 ml'lik amber renkli Tip III cam şişe, koruma kılıfı içerisinde polietilen plastik dozlama pipeti ile karton kutuda.

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 Atıkların Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad :Biofarma İlaç San.ve Tic. A.Ş.

Adres :Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe/İstanbul

Telefon :(0216) 398 10 63 - 4 hat

Faks :(0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

230 / 43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ