KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXELON® PATCH 5 transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 5 cm^2 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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, Alzheimer demansının tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. Tanı, geçerli kılavuzlara göre koyulmalıdır. Demanslı hastalarda başlanan tüm tedavilerde olduğu gibi, rivastigmin tedavisi de ancak eğer tedaviyi uygulayacak ve izleyecek bir bakım veren kişi düzenli olarak hazır bulunacaksa başlatılmalıdır.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Transdermal flaster	**Rivastigmin doz miktarı**	**24 saat başına Rivastigmin *in vivo* salıverilme hızları**
EXELON PATCH 5 transdermal flaster	9 mg	4.6 mg
EXELON PATCH 10 transdermal	18 mg	9.5 mg

flaster		
EXELON PATCH 15 transdermal flaster	27 mg	13.3 mg

Başlangıç dozu ve efektif doz için doz titrasyonu: Tedaviye günde bir kez EXELON PATCH 5 transdermal flaster ile başlanır.

En az 4 haftalık bir tedavi sonrası ve doktor tarafından hastanın ilacı iyi tolere ettiği belirtildiği takdirde doz önerilen günlük etkili doz olan EXELON PATCH 10 transdermal flastere yükseltilmelidir.

İdame dozu:

EXELON PATCH 10 transdermal flaster, hastanın tedaviden elde ettiği yarar varolduğu sürece devam edilebilen, önerilen günlük idame dozdur.

Rivastigmin'e bireysel cevaplar değişebilir ve bazı hastalar yüksek dozdan daha fazla yarar sağlayabilir. Her bir doz seviyesinde minimum dört haftalık tedavinin ardından verilen dozun iyi tolere edilmesi halinde, EXELON PATCH 15 doz yükseltmek düşünülebilir.

Kapsül veya oral solüsyondan geçiş:

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

- 3 mg/günlük dozda oral rivastigmin kullanan bir hasta EXELON PATCH transdermal flaster 5 (4.6 mg/24 saat) kullanımına geçirilebilir.
- 6 mg/günlük dozda oral rivastigmin kullanan bir hasta EXELON PATCH transdermal flaster 5 (4.6 mg/24 saat) kullanımına geçirilebilir.
- 9 mg/günlük stabil ve tolere edilebilen bir dozda oral rivastigmin kullanan bir hasta EXELON PATCH transdermal flaster 10 (9.5 mg/24 saat) kullanımına geçirilebilir. 9 mg/günlük oral doz stabil değilse ve iyi tolere edilemiyorsa, EXELON PATCH transdermal flaster 5 (4.6 mg/24 saat) kullanımına geçiş önerilir.
- 12 mg/günlük dozda oral rivastigmin kullanan bir hasta EXELON PATCH transdermal flaster 10 (9.5 mg/24 saat) kullanımına geçirilebilir.

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

İlk flasterin, son oral dozun alındığı günden sonraki gün uygulanması önerilir.

Tedavinin kesilmesi: Gastrointestinal advers etkilerin ortaya çıkması ve/veya varolan ekstrapiramidal belirtilerin (örneğin, tremor) kötüleşmesi durumunda, bu advers etkiler kaybolana kadar tedaviye ara verilmelidir. Eğer tedaviye üç günden daha uzun süre ara verilmezse tedaviye aynı dozda tekrar dönülebilir. Aksi takdirde tedavi yeniden EXELON 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:

EXELON PATCH transdermal flaster günde bir kez, üst veya alt sırt, üst kol veya göğüste temiz, kuru, kılsız, sağlıklı deriye, dar giysilerin sürtünmeyeceği bir bölgede uygulanmalıdır.

Önemli uygulama talimatları (hasta ve bakıcılar için talimatlar):

- Önceki günün flasteri yenisi uygulanmadan önce çıkarılmalıdır.
- Flaster 24 saat sonra yenisiyle değiştirilmelidir. Her seferinde sadece bir flaster uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bkz. Bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).
- Flaster kırmızı, tahriş olmuş veya kesilmiş deriye uygulanmamalıdır. Aynı genel anatomik bölgeye ardışık flasterler uygulanabilse de (örn., üst sırtta bir başka nokta) potansiyel iritasyondan kaçınmak üzere uygulama bölgesinin her gün değiştirilmesi önerilir.
- Flaster köşeleri iyice yapışana kadar avuç içi kullanılarak en az 30 saniye boyunca sıkıca bastırılmalıdır.
- Flaster düşerse, günün geri kalanı için yenisi uygulanmalı ve ardından bir sonraki gün normal zamanında değiştirilmelidir.
- Flaster banyo yapma ve sıcak hava gibi günlük durumlarda kullanılabilir.
- Flaster harici ısı kaynaklarına uzun periyotlarda maruz kalmamalıdır (örn., aşırı güneş ışığı, sauna, solaryum).
- Flaster parçalar halinde kesilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Diğer yandan, bu popülasyonlarda oral formlarda görülen daha yüksek olan maruziyet nedeniyle, bireye özgü tolerabilite doğrultusunda titrasyonu öngören doz önerileri yakinen takip edilmelidir zira klinik olarak anlamlı düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalarda daha fazla advers reaksiyon gözlenebilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Diğer yandan, bu popülasyonlarda oral formlarda görülen daha yüksek olan maruziyet nedeniyle, bireye özgü tolerabilite doğrultusunda titrasyonu öngören doz önerileri yakinen takip edilmelidir zira klinik olarak anlamlı düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha fazla advers reaksiyon gözlenebilir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon: Rivastigminin çocuklarda ve adölesanlarda (18 yaş altı) kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: EXELON PATCH transdermal flaster tedavisi alan Alzheimer hastalarında yaşın rivastigminin biyoyararlanımı üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Vücut ağırlığı 50 kg altında olan hastalar: Daha fazla advers reaksiyon yaşayabileceklerinden bu hastalarda titrasyon sırasında dikkat gösterilmelidir. Önerilen tedavi başlangıç dozu EXELON PATCH 5 transdermal flasterdir. Bu hastalarda dikkatli titrasyon yapılmalı ve advers reaksiyonlar

için takip edilerek (örn., aşırı bulantı veya kusma), bu tip advers reaksiyonların gelişmesi halinde doz azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Rivastigmine, diğer karbamat türevlerine veya formülasyonun içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda EXELON PATCH transdermal flaster kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerinin listesi)
- Rivastigmin transdermal flaster ile alerjik kontakt dermatiti düşündüren uygulama bölgesi reaksiyonlarına ilişkin öykü (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Advers olayların sıklığı ve şiddeti genellikle artan dozlarla, özellikle de doz değişiklikleriyle birlikte artar. Eğer tedaviye birkaç günden daha uzun süre ara verilmiş ise, EXELON PATCH 5 transdermal flaster uygulamasıyla tedavi yeniden başlatılmalıdır.

Yanlış ilaç kullanımı ve doz uygulama hataları sonucu doz aşımı:

EXELON PATCH transdermal flaster ile yanlış ilaç kullanımı ve doz uygulama hataları ciddi advers reaksiyonlarla sonuçlanmıştır; bazı vakalarda hastaneye yatırılma gerekmiş ve nadiren ölüm gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi). Yanlış ilaç kullanımı ve doz uygulama hatalarının çoğunluğu yenisini takarken eski flasterin çıkarılmaması ve aynı zamanda çok sayıda flasterin takılmasından kaynaklanmıştır. EXELON PATCH transdermal flaster için önemli uygulama talimatları belirtilmiştir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Gastrointestinal bozukluklar:

Tedaviye başlarken ve/veya doz artırılırken bulantı, kusma ve ishal (diyare) gibi gastrointestinal rahatsızlıklar gözlenebilir. Bu rahatsızlıklar doz azaltımına yanıt verebilirler. Diğer durumlarda, EXELON PATCH transdermal flasterlerin kullanımı kesilmiştir. Uzun süreli kusma ya da ishalden kaynaklanan dehidrasyon semptomları sergileyen hastalar, tablonun 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). Bu yan etkiler daha çok kadınlarda görülür.

Kilo kaybı:

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

Artmış kolinerjik aktivite nedeniyle görülen diğer advers reaksiyonlar:

Diğer kolinerjik maddelerde olduğu gibi, aşağıdaki şu hasta gruplarına EXELON transdermal flasterleri reçetelenirken dikkat edilmesi zorunludur.

- hasta sinüs sendromu veya kalp iletim bozuklukları (sino-atriyal blok, atriyoventriküler blok) bulunan hastalar (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).
- aktif gastrik veya duodenal ülser bulunan veya mide asidi salgısı artabileceğinden bu rahatsızlıklara yatkınlığı olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

- kolinomimetiklerin bu hastalıkları tetikleyebilmesi veya şiddetlendirebilmesi nedeniyle idrar yolu tıkanıklığına ve nöbetlere yatkınlığı olan hastalar
- astım veya obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü bulunan hastalardır.

Diğer kolinomimetikler gibi, rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir. Parkinson hastalığına eşlik eden demansı bulunan ve EXELON kapsüllerle tedavi edilmiş olan hastalarda, başta tremor olmak üzere Parkinson semptomlarında kötüleşme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu tür istenmeyen etkiler, özellikle EXELON PATCH 15 transdermal flaster ile günde 2 defa EXELON 6 mg Kapsül'den daha fazla doz maruziyeti (EAA) olduğu için, EXELON PATCH 15 flaster kullanımıyla daha fazla ortaya çıkabilir.

Uygulama bölgesi reaksiyonları ve deri reaksiyonları:

EXELON PATCH transdermal flaster ile deri uygulama bölgesi reaksiyonları meydana gelebilir ve bunlar genellikle hafif veya orta şiddettedir. Bu reaksiyonların kendileri duyarlılığı göstermez. Ancak, rivastigmin flaster kullanımı alerjik kontakt dermatite yol açabilir.

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 Kontrendikasyonlar).

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 yolundan (oral, transdermal) bağımsız olarak rivastigmin uygulandığında yaygın deri aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayan hastalara ilişkin izole pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. Bu durumlarda tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Hastalar ve bakıcılarına uygun şekilde talimat verilmelidir.

Özel popülasyonlar:

- Vücut ağırlığı 50 kg'nin altındaki hastalarda daha fazla advers olay gözlenebilir ve advers olaylara bağlı olarak tedavinin kesilme olasılığı yüksektir. Bu hastalarda dikkatli titrasyon yapılmalı ve advers olaylar için takip edilerek (örn., aşırı bulantı veya kusma), bu tip advers olayların gelişmesi halinde doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).
- Böbrek ve karaciğer bozukluğu: Klinik açıdan önem taşıyan ciddi böbrek veya karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda daha fazla sayıda advers olay gözlenebilir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu hastalarda, EXELON PATCH transdermal flaster için önerilen idame dozu için titrasyon yapılırken özellikle dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Rivastigmin başlıca esterazlarla hidroliz yoluyla metabolize edilir. Temel sitokrom P450 izoenzimleriyle çok düşük düzeyde metabolize edildiğinden bu enzimlerle metabolize edilen diğer ilaçlarla herhangi bir farmakokinetik etkileşim beklenmez.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen çalışmalarda oral 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 blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, 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 olumsuz engelleyebilir.

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

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 PATCH'i reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ajanların gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Gebelikte rivastigmin kullanımı ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında rivastigmin teratojenik etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte, EXELON'un 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. EXELON emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

EXELON PATCH 10 transdermal flaster ile tedavi edilen hastalarda advers olayların genel sıklığı, EXELON 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 EXELON Kapsül ile karşılaştırıldığında EXELON PATCH 10 transdermal flaster grubunda daha düşük orandadır.

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

EXELON PATCH ile tedavi edilmiş Alzheimer demansı olan hastalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Aşağıda, 24 – 48 haftalık, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü klinik çalışmada bütün EXELON PATCH transdermal flasterler (EXELON PATCH 5 transdermal flaster (4.6 mg / 24 saat)- ile daha yüksek doz transdermal flaster (17.4 mg / 24 saat)) dozları arasında tedavi edilen 1871 Alzheimer demansı hastasında gözlenen advers ilaç reaksiyonları; Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalarda yürütülen açık etiketli klinik çalışmada 24 haftalık periyotta bildirilen advers ilaç reaksiyonları ve pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilen ve EXELON kapsül ve oral solüsyon ile bildirilen ilave 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000, <1/100); seyrek (≥1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmeyen (eldeki verilere göre sıklığı bilinmeyen)

	Alzheimer Demansı olan hastalarda gözlenen istenmeyen etkiler	**Parkinson Demansı olan hastalarda gözlenen istenmeyen etkiler**
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		
Yaygın:	İdrar yolu enfeksiyonu	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		
Yaygın:	Anoreksiya, iştah kaybı	Dehidrasyon [1], iştah kaybı[2]
Yaygın olmayan:	Dehidrasyon	

Psikiyatrik bozukluklar		
Yaygın:	Anksiyete, depresyon, insomnia, deliryum, ajitasyon	Anksiyete, depresyon, insomnia, ajitasyon, saldırganlık[1], görsel halüsinasyon[1], huzursuzluk[2], Parkinson hastalığının kötüleşmesi[3]
Yaygın olmayan:	Halüsinasyonlar, saldırganlık	
Bilinmeyen[4]:	Huzursuzluk	
Sinir sistemi bozuklukları		
Yaygın:	Sersemlik, baş ağrısı, konfüzyon[2]	Tremor, sersemlik hali, somnolans, hipokinezi, bradikinezi, kas rijiditesi, diskinezi
Yaygın olmayan:	Serebrovasküler olay, senkop, somnolans, psikomotor hiperaktivite	Distoni[2]
Çok seyrek:	Ekstrapiramidal semptomlar, nöbet[3]	
Kardiyak bozukluklar		
Yaygın:		Bradikardi[2]
Yaygın olmayan:	Kardiyak aritmi (örn. bradikardi, supraventriküler ekstrasistol)	Atriyal fibrilasyon[2], atriyoventriküler blok[2]
Seyrek:	Angina pektoris[2], miyokard infaktüsü[2]	
Çok seyrek:	Atriyoventriküler blok[3], atriyal fibrilasyon[3], taşikardi[3],	
Bilinmeyen[4]:	Hasta sinüs sendromu	
Vasküler bozukluklar		
Yaygın:		Hipertansiyon
Seyrek:	Hipertansiyon[3]	
Gastrointestinal bozukluklar		
Çok yaygın:	Bulantı	Bulantı[2], kusma[2]
Yaygın:	Diyare, dispepsi, abdominal ağrı, kusma	Karın ağrısı, diyare[2], dispepsi[2], aşırı salya salgısı[2]
Yaygın olmayan:	Gastrik ülser, gastrointestinal hemoraji (örn. hemorajik duodenit)	
Seyrek:	Düodenal ülserler[2]	
Çok seyrek:	Pankreatit[3], Bazı durumlarda özofagus rüptürü ile birlikte	

	görülebilen şiddetli kusma[3]	
Hepato-bilier bozukluklar		
Yaygın olmayan:	Anormal karaciğer fonksiyon testleri[2]	
Bilinmeyen[4]:	Hepatit	
Deri ve deri altı doku bozuklukları		
Yaygın:		Artmış terleme[2]
Yaygın olmayan:	Hiperhidrozis	
Seyrek:	Kaşıntı[3], döküntü, eritem[3], ürtiker[3], blister[3], alerjik dermatit[3]	
Bilinmeyen[4]:	Yaygın kutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları	
Renal ve ürüner bozukluklar		
Yaygın:	Üriner inkontinans	
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar		
Çok yaygın:		Düşme, uygulama bölgesi eritemi
Yaygın:	Uygulama bölgesi reaksiyonları, uygulama yeri eritemi, uygulama yeri kaşıntısı, uygulama yeri ödemi; yorgunluk, asteni	Uygulama bölgesi iritasyonu, uygulama yeri kaşıntısı, uygulama yeri döküntüsü, yorgunluk, asteni, yürüme bozukluğu
Yaygın olmayan:	Kontakt dermatit, halsizlik	
Seyrek:	Düşme, uygulama yerinde aşırı duyarlılık[3]	
Araştırmalar:		
Yaygın:	Kilo kaybı	Kilo kaybı[1]

[1] Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalarda76-haftalık prospektif, açık etiketli çalışmada gözlenen istenmeyen etkiler

[2] Alzheimer veya Parkinson demansı olan hastalarla EXELON kapsül veya oral solüsyon ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkiler

[3] Pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilen istenmeyen etkiler

[4] 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.

Uygulama bölgesi reaksiyonları (Deri tahrişi):

24 haftalık bir plasebo kontrollü klinik çalışmada, deri tahrişi vakaları araştırıcı tarafından puanlama yapılan bir deri tahrişi ölçeği üzerinde ayrı olarak incelenmiş ve bu vakalar ciddi bir advers olay kriterlerini karşılamadığı sürece advers olay olarak incelenmemiştir.

Gözlendiği durumlarda cilt tahrişi hafif şiddette meydana gelmiş ve EXELON PATCH hastalarının ≤%2.2'sinde ve plasebo flaster hastalarının ≤%1'inde şiddetli olarak derecelendirilmiştir.

48 haftalık aktif kontrollü klinik çalışmada, deri tahrişi vakaları hasta veya bakıcı tarafından bildirilen advers olaylar olarak alınmıştır. EXELON PATCH 15 grubu ve EXELON PATCH 10 grubuna yönelik çift kör dönemin ilk 24 haftası boyunca en yaygın olarak bildirilen deri tahrişi olayları uygulama yerinde görülen eritem (%5.7'ye karşı 4.6) ve uygulama yerinde görülen prurit (%3.6'ya karşı %2.8) olarak belirlenmiştir. Yüzdeler EXELON PATCH 15 ve EXELON PATCH 10 tedavi gruplarında zaman içinde (>24 hafta) azalmıştır: uygulama yerinde görülen eritem (%0.8'e karşı %1.6) ve uygulama yerinde görülen prurit (%0.4'e karşı %1.2). Uygulama yerinde görülen prurit nedeniyle toplam 48 haftalık çift kör tedavi fazı esnasında her iki tedavi kolunda hastaların %1.1'i tedaviyi bırakmıştır. Uygulama yeri reaksiyonlarının ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddetli olduğu ve hastaların %2'sinden azında şiddetli olarak değerlendirildiği belirlenmiştir.

Kullanılan veri toplama yöntemlerinin farklı olması nedeniyle her bir çalışmada bildirilen deri tahrişi olayları arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılamamaktadır.

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.

Pazarlama sonrası ortamda yanlış kullanım/ilaç hatası (aynı anda çok sayıda flaster uygulanması) sonucunda EXELON PATCH flasterlerle doz aşımı bildirilmiştir. Bu vakalar arasında bildirilen tipik semptomlar EXELON oral formüllerle ilişkili doz aşımı vakalarında görülenlerle aynıdır.

Tedavi:

Rivastigmin transdermal yol ile kullanıldığında yaklaşık 3.4 saatlik bir plazma yarılanma ömrüne ve yaklaşık 9 saatlik asetilkolinesteraz inhibisyonu süresine sahip olduğu için, asemptomatik doz aşımı vakalarında tüm EXELON 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 yanıta göre ayarlanır. Antidot olarak skopolamin kullanımı önerilmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler, Antikolinesterazlar

ATC Kodu: N06DA03.

Alzheimer hastalığı tarzı demanstaki patolojik değişiklikler, ön beyin tabanından serebral kortekse ve hipokampusa uzanan kolinerjik nöronal yolakları ilgilendirir. Bu yolakların, 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 EXELON 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 düzelmelerle anlamlı ve tutarlı olarak korelasyon içindedir.

Alzheimer Demansı Klinik Çalışmalar

Alzheimer demansı bulunan hastalarda EXELON PATCH transdermal flasterlerinin etkililiği, 24 haftalık plasebo kontrollü çift-kör bir ana çalışmada ve bunun açık-etiketli uzatma fazında ve 48 haftalık aktif karşılaştırma ilacı kontrollü çalışmada ortaya konmuştur.

24 haftalık Placebo kontrollü çalışma

Plasebo kontrollü 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 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale - bilişselliğin performansa dayalı bir ölçütü) ve ADCS-CGIC [Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change - hastanın bakımdan sorumlu kişinin katılımına izin verecek şekilde, hastanın hekim tarafından kapsamlı genel

değerlendirmesi) ve ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory - 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.

EXELON PATCH 10 trandermal flaster (18 mg rivastigmin) ve EXELON PATCH 20 trandermal flaster (36 mg rivastigmin) ve EXELON kapsül 12 mg/gün, plaseboyla karşılaştırıldığında; ADAS-Cog, ADSC-CGIC ve ADSC-ADL skorlarında istatistiksel anlamlı fark sağlamıştır ve plaseboya göre etkili bulunmuştur. (plaseboya göre $p \leq 0.05$). (Negatif ADAS-Cog değişiklikleri ve pozitif ADCS-ADL değişiklikleri iyileşmeyi gösterir. Dördün altındaki ADCS-CGIC puanları iyileşmeyi gösterir.)

Bu çalışmada klinik anlamlı iyileşme de değerlendirilmiştir. 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. EXELON PATCH 10 trandermal flaster(18 mg rivastigmin) ve EXELON PATCH 20 trandermal flaster (36 mg rivastigmin) ve EXELON kapsul 12 mg/gün, plaseboyla karşılaştırıldığında ADCS-CGIC ve ADCS-ADL puanlarında klinik anlamlı iyileşme göstermiştir. (plaseboya göre $*p<0.05$)

Parkinson hastalığına eşlik eden demans

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

Alzheimer hastalığı bulunan hastalarda EXELON PATCH transdermal flasterleri ile yürütülen bir çalışmadan elde edilen modellenmiş farmakokinetik veriler, EXELON PATCH 10 transdermal flaster için toplam günlük maruziyet miktarının (Eğri altındaki alan - 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 EXELON PATCH transdermal flaster kullanımını desteklemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

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

Emilim:

EXELON 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 yavaş yavaş yükselir ve tipik olarak 8 saat sonra en yüksek düzeylere yaklaşır. 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 sonra 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 iner. Oral formülasyonla karşılaştırıldığında daha az belirgin olsa da, rivastigmine maruziyet miktarları (C_{maks} ve EAA) yükselen flaster dozlarıyla birlikte orantılı olarak artış göstermiştir. EXELON PATCH 5 transdermal flasterden EXELON PATCH 10 transdermal flastere doğru doz yükseltildiğinde rivastigminin EAA değerinde 2.6 kat artış görülmektedir.

En yüksek ve en düşük konsantrasyonların ((C_{maks}-C_{min})/C_{aver}) arasındaki göreceli farkın bir ölçütü olan dalgalanma indeksi (FI); EXELON PATCH 5 transdermal flaster ile 0.58 ve EXELON 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 (C_{maks}) ve % 49 ($EAA_{0\text{-}24saat}$) 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 durum durumu çalışmasında oral kapsül uygulamasına oranla flaster uygulamasında daha düşük bulunmuştur. Hastalar arası değişkenlik, flaster uygulamasından sonra en fazla % 45 (C_{maks}) ve % 43 ($EAA_{0\text{-}24sat}$) iken, oral formun uygulamasından sonra sırasıyla % 71 ve % 73 bulunmuştur.

Alzheimer demanslı hastalarda kararlı durumda 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 NAP266-90'a) maruziyet (EAA_{∞}), flaster sırta, göğse veya üst kola uygulandığında en yüksek düzeydedir. Eğer bu üç bölgeden hiçbiri 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.

Alzheimer hastalarında ve parkinson hastalığı demansı hastalarında, rivastigmin transdermal patchin farmakokinetik profili benzer bulunmuştur.

Dağılım:

Rivastigmin plazma proteinlerine zayıf bağlanır (yaklaşık % 40). Kan-beyin engelini kolayca geçer ve 1.8-2.7 l/kg aralığında bir sanal 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 $t_{½}$ değerinin daha uzun olmasını (3.4 saat) açıklar. Metabolizma başlıca kolinesteraz aracılı hidroliz yoluyla dekarbamillenmiş metabolitin açığa çıkmasıyla gerçekleşir. In vitro koşullarda, bu metabolit minimal asetilkolinesteraz inhibisyonu (< % 10) gösterir. In vitro çalışmalardan ve hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlara dayanılarak, 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; Başlıca eliminasyon böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla gerçekleşir. ^{14}C-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:

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:

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

Cinsiyet:

Cinsiyet ve ırkın EXELON'un 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 EXELON'un klerensini etkilemediğini göstermektedir. Benzer bulgular EXELON PATCH transdermal flaster uygulamasından sonra elde edilen farmakokinetik verilerin analizi ile de saptanmıştır.

Pediyatrik hastalarda:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda EXELON 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 EXELON 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 güvenlilik verileri

Akut toksisite

Farelerde oral LD_{50} değerleri 5.6 mg baz/kg (erkekler) ve 13.8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır. Sıçanlarda oral LD_{50} 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. Hiç bir 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 teslerde 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.

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 insanda en yüksek dozlarda rivastigmin kapsülleri ve flasterleri ile gözlenen maruziyete 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 fertilite, üreme performansı ya da rahim içi veya postnatal büyüme ve gelişme üzerinde advers etkiler görülmemiştir.

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, EXELON 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

6.2. Geçimsizlikler

Transdermal tedavi sisteminin yapışkan özellikleri ile etkileşimden kaçınmak üzere EXELON 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:

Paketler bir karton kutuda paketlenir. Her bir kutuda, 30 adet EXELON PATCH 5 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

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

126/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ