Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/56/gribo-cold-30-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/R05X

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALZELON 4.5 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Rivastigmin ..... 4.5 mg (Rivastigmin hidrojen tartarat şeklinde)

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.
Opak taba renk gövdesi ve opak taba renk kapağı olan kapsül içerisinde, beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Tedavi, Alzheimer demansının veya Parkinson hastalığına eşlik eden demansın teşhis ve tedavisinde tecrübeli bir doktor tarafından başlatılmalı ve bu doktorun gözetimi altında devam ettirilmelidir. Teşhis, günümüzde kullanılan kılavuzlara göre konulmalıdır. Rivastigmin tedavisine yalnızca, hastanın ilaç kullanılmasını düzenli olarak izleyebilecek, hastanın bakımından sorumlu biri varsa başlanmalıdır.

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 1.5-6 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.

İdame tedavisi, hasta terapötik fayda görmeye devam ettiği sürece uygulanmalıdır. Bu nedenle rivastigminin klinik faydaları, özellikle günde 2 defa 3 miligramdan daha düşük doz kullanan hastalarda olmak üzere düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir. Terapötik etki kanıtları ortadan kalkarsa, tedaviye son verilmesi düşünülmelidir. Rivastigmin tedavisine alınacak bireysel cevap, önceden tahmin edilemez.

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:

Rivastigmin sabah ve akşam yemeklerinde olmak üzere günde 2 defa alınmalı; kapsüller bir bütün olarak, çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Rivastigmine, diğer karbamat türevlerine veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda,
- Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hasta popülasyonunda rivastigmin incelenmemiş olduğundan, bu hasta grubunda kontrendikedir.

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).

Doz titrasyonu: Diğer kolinomimetiklerde olduğu gibi, istenmeyen etkiler dozun yükseltilmesinden kısa bir süre sonra gözlenmiştir. İstenmeyen etkiler, kullanılan dozun düşürülmesine yanıt verebilir. İstenmeyen etkilerin, dozun düşürülmesine yanıt vermediği durumlarda ALZELON kullanımına devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Diğer kolinomimetikler gibi rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir. Parkinson hastalığına eşlik eden demansı bulunan ve ALZELON kapsüllerle tedavi edilmiş olan hastalarda, başta tremor olmak üzere Parkinson semptomlarında kötüleşme gözlenmiştir.

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 obstrüksiyonu ve nöbetlerini alevlendirebilir. Bu durumların gelişmesine elverişli hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunması gerekir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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.

Rivastigmin, esas olarak bütüril kolinesteraz ile metabolize edilen ilaçlar ile metabolize olur. Sitokrom P450 izoenzimleri aracılığıyla gerçekleşen metabolizma minör derecededir. Bu nedenle, bu enzimler tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile farmakokinetik etkileşimler beklenmez.

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.

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):

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

Gebelik dönemi:

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

Laktasyon dönemi:

Rivastigminin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, emziren kadınlar, rivastigmin kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Sıçanlarda ve tavşanlarda rivastigmin kullanımında, maternal toksisiteyle ilişkili dozlar dışında, fertilite 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 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

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; ALZELON ile tedavi edilen Alzheimer 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), izole raporlar dahil.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar
Çok seyrek: İdrar enfeksiyonu.

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın: Ajitasyon, konfüzyon.
Yaygın olmayan: Uykusuzluk, depresyon.
Çok seyrek: Halüsinasyonlar.

Sinir sistemi bozuklukları
Çok yaygın: Baş dönmesi
Yaygın: Baş ağrısı, somnolans, tremor.
Yaygın olmayan: Senkop.

Seyrek: Nöbetler.

Kardiyak bozukluklar
Seyrek: Angina pektoris, miyokard infarktüsü.
Çok seyrek: Kardiyak aritmi (örn: bradikardi, atriyo-ventriküler blok, atriyal fibrilasyon ve taşikardi).

Vasküler bozukluklar
Çok seyrek: Hipertansiyon.

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma, ishal, iştah kaybı.
Yaygın: Karın ağrısı ve dispepsi.
Seyrek: Mide ve duodenum ülserleri.
Çok seyrek: Gastrointestinal kanama, pankreatit, özofajiyal çatlağa eşlik eden şiddetli kusma.

Hepato-bilier bozukluklar
Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri.

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Yaygın: Terleme artışı.
Seyrek: Deri döküntüsü, pruritus

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Yaygın: Bitkinlik ve asteni, kırıklık, kilo kaybı.
Yaygın olmayan: Kaza sonucu düşmek.

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

Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı bulunan ve Rivastigmin kapsüllerle tedavi edilmiş olan hastalarda aşağıdaki ilave advers ilaç reaksiyonları saptanmıştır.
Yaygın: Parkinson hastalığında kötüleşme

Tablo 1, Parkinson hastalığına eşlik eden demansı olan hastalarda ile yapılan ve 24 haftada tamamlanan klinik bir çalışmada görülen ve Rivastigmin grubunda, plasebo grubuna kıyasla daha fazla gelişen advers olayları göstermektedir.

Tablo 2, aynı çalışmada görülen ve Parkinson hastalığının kötüye gidiyor olmasını temsil etmesi olası, önceden belirlenmiş olayların geliştiği hastaların sayılarını ve yüzdelerini vermektedir.

Tablo 1

Parkinson hastalığına eşlik eden demans vakalarında gelişen ve grubunda ≥ % 5 daha fazla görülen advers olaylar	**n (%)**	**Plasebo n (%)**
İncelenen hastaların toplam sayısı	362 (100)	179 (100)
Advers olay gelişen hastaların toplam sayısı	303 (83.7)	127 (70.9)
Bulantı	105 (29.0)	20 (11.2)
Kusma	60 (16.6)	3 (1.7)
İshal	26 (7.2)	8 (4.5)

İştahsızlık	22 (6.1)	5 (2.8)
Baş dönmesi	21 (5.8)	2 (1.1)

Tablo 2

Parkinson hastalığına eşlik eden demans vakalarında önceden belirlenen ve Parkinson hastalığının kötüleşmesini yansıtıyor olabilecek advers olaylar	**n (%)**	**Plasebo n (%)**
İncelenen hastaların toplam sayısı	362 (100)	179 (100)
Advers olay gelişen hastaların toplam sayısı	99 (27.3)	28 (15.6)
Tremor	37 (10.2)	7 (3.9)
Düşme	21 (5.8)	11 (6.1)
Parkinson hastalığı (kötüleşmesi)	12 (3.3)	2 (1.1)
Aşırı tükürük salgısı	5 (1.4)	0
Diskinezi	5 (1.4)	1 (0.6)
Parkinsonizm	8 (2.2)	1 (0.6)
Hipokinezi	1 (0.3)	0
Hareket bozukluğu	1 (0.3)	0
Bradikinezi	9 (2.5)	3 (1.7)
Distoni	3 (0.8)	1 (0.6)
Anormal yürüyüş	5 (1.4)	0
Kas rijiditesi	1 (0.3)	0
Denge bozukluğu	3 (0.8)	2 (1.1)
Kas-iskelet sertliği	3 (0.8)	0
Rigor	1 (0.3)	0
Motor disfonksiyon	1 (0.3)	0

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:
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: N06DA03

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, ALZELON, 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, alınımından sonra ilk 1.5 saat içinde, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesini yaklaşık olarak %40 azaltır. Maksimum inhibe edici etkiye ulaşıldıktan yaklaşık 9 saat sonra enzim aktivitesi başlangıç seviyelerine döner. Sağlıklı genç gönüllülerde BOS'da 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 süreklidir. 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
ALZELON'un Alzheimer hastalığının tedavisindeki etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Katılan hastalara, skor değerleri 10-24 arasında olan MMSE (mini-mental durum muayenesi) yapılmıştır. 1-4 mg/gün ve 6-12 mg/gün plasebo alan hastalar ve faz III çalışmaların toplanmış analizleriyle kıyaslanmış iki temel, 26 haftalık, çok merkezli çalışmadan elde edilen bulgular, ALZELON'un bilişsel fonksiyonların ana alanlarında, genel işlevsellik ve günlük yaşam aktivitelerinde ve hastalığın şiddetinde anlamlı iyileşmelere yol açtığını kanıtlamıştır. Hem düşük hem de alçak doz aralıkları bilişsel fonksiyonlar, genel işlevsellik ve hastalığın şiddetine yarar sağlarken, yüksek doz aralığı ayrıca günlük yaşam aktivitelerine de yarar sağlamıştır.

Bu çalışmalarda aşağıdaki ana sonuç değerleri kullanılmıştır:

Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (ADAS-Cog): Alzheimer hastalarıyla ilgili, dikkat, öğrenme, hafıza ve dil gibi bilişsel alanları ölçen performans bazlı test sistemi;

Hekim Görüşmesine Dayalı Değişiklik İzlenimi-Bakım verenin Değerlendirmesi de dahil (CIBIC-Plus): Hastanın bilişsel fonksiyonlarında, davranış ve işlevsellik ile ilişkili genel değişikliklerin, hasta ve bakım vereni tarafından ayrı ayrı verilen bilgilerin birleştirilmesi ile doktor tarafından değerlendirilmesi;

İlerleyici bozunma ölçeği (PDS): Hastanın tuvalete gitmek, yıkanmak, yemek yemek ve ailevi günlük ev işleri ve alışveriş gibi günlük yaşam aktivitelerini yürütebilme becerisinin bakım veren tarafından değerlendirilmesi.

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. ALZELON'un 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 çok-merkezli, çift-kör, kontrollara plasebo verilen bir çalışma ve bunun açık etiketli olarak devam ettirilen 24 haftalık uzatma döneminde gösterilmiştir. Deneklerin MMSE (Mini-Mental State Examination) puanının 10-24 arasında değiştiği bu çalışmada etkinlik, 6 aylık tedavi döneminde düzenli aralıklarla tekrarlanan, birbirinden bağımsız iki ölçekle (bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir ölçek olan ADAS-Cog ve global bir ölçek olan ADCS-CGIC [Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change]) değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3

	ADAS-Cog		**ADCS-CGIC**	
Parkinson hastalığına eşlik eden demans	**Rivastigmin**	**Plasebo**	**Rivastigmin**	**Plasebo**
ITT + RDO popülasyonu	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Ortalama sınır ± SD	23.8 ± 10.2	24.3 ± +0.5	n/a	n/a
24 haftada ortalama değişim ± SD	2.1 ± 8.2	-0.7 ± 7.5	3.8 ± 1.4	4.3 ± 1.5
p değeri	<0.001[1]		0.007[2]	
ITT LOCF popülasyonu	n=287	n=154	n=289	n=158
Ortalama sınır ± SD	24.0 ± 10.3	24.5 ± 10.6	n/a	n/a
24 haftada ortalama değişim ± SD	2.5 ± 8.4	-0.8 ± 7.5	3.7 ± 1.4	4.3 ± 1.5
p değeri	<0.001[1]		<0.001[2]	

[1]Tedavinin ve ülkenin faktör; başlangıçtaki ADAS-Cog puanının kovariyans olarak yer aldığı ANCOVA
[2]Kolaylık sağlamak için ortalama veriler gösterilmiştir; analiz, van Elteren testi ile yapılmıştır.

ITT (Çalışmaya katılan tüm hastaların analize katılması; intention-to-treat); RDO (çalışmayı bırakan hastaların yeniden değerlendirilmesi, retrieved drop-outs); LOCF İleri taşınmış son gözlem (last observation carried forward)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
Rivastigmin hızla ve tam olarak emilir. Maksimal plazma konsantrasyonlarına, yaklaşık 1 saat içerisinde ulaşılır. İlacın hedef-enzimleriyle girdiği etkileşimler nedeniyle biyoyararlanımdaki artış, doz artışına bakılarak beklenenin yaklaşık 1.5 katıdır. 3 miligramlık bir dozu izleyen mutlak biyoyararlanım oranı, yaklaşık % 36'dır. Rivastigiminin besinlerle birlikte alınması, emilimini (t_{maks}) 90 dakika geciktirir, C_{maks} değerini düşürür ve EAA (Eğri altı alan) değerini yaklaşık % 30 artırır.

Dağılım:
Rivastigmin, plazma proteinlerine düşük oranda (yaklaşık % 40) bağlanır. Kan-beyin engelini kolayca geçen rivastigminin sanal dağılım hacmi 1.8-2.7 litre/kg arasındadır.

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. *İn 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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Günde 2 kez 3 mg'lık dozlarda uygulandığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Rivastigminin orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalardaki C_{maks} ve EAA değerleri; sağlıklı deneklerdekinin iki katından daha fazladır; ancak rivastigminin C_{maks} ve EAA değerleri şiddetli böbrek bozukluğunda değişmez.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda sağlıklı deneklere kıyasla rivastigminin C_{maks} değeri yaklaşık % 60 daha yüksek, EAA değeri iki katından daha fazladır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyon ile ilgili farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Rivastigminin yaşlı hastalardaki biyoyararlanımının, gençlere kıyasla daha yüksek olmasına rağmen yaşları 50-92 arasında değişen Alzheimer hastalarındaki çalışmalar, biyoyararlanımın yaşla değişmediğini göstermiştir.

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 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 vivo* gen mutasyonu, birincil DNA hasarı ve kromozomal hasar için yapılan testlerde mutajenik etki göstermemiştir. *İn vitro* kromozomal hasar testlerinde yüksek konsantrasyonlarda kromozomal sapmalar taşıyan hücre sayısında küçük bir artış meydana gelmiştir. Ancak, daha yakından ilişkili *in vivo* kromozomal hasar testlerinde klastojenik aktiviteye dair bir kanıt görülemediğinden *in vitro* bulgularda hatalı pozitif gözlemler olması olasıdır.

Karsinojenisite
Sıçanlarda 1.1 mg baz/kg/gün ve farelerde 1.6 mg baz/kg/gün değerlerindeki dozlarla yürütülen çalışmalarda karsinojenisiteye dair bir kanıt bulunmamıştır.

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metil selüloz
Mikrokristalin selüloz
Silikon dioksit
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda opak PVC/PE/PVDC-Al folyo blisterlerde 28 film tablet halinde sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0 (212) 337 38 00
Fax: 0 (212) 337 38 01

8. RUHSAT NUMARASI

226/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.10.2010
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ