Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/442/exevis-4-5mg-efervesan-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N06DA

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXEVİS 4,5 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir efervesan tablet 4,5 mg rivastigmine eşdeğer miktarda 7,195 mg rivastigmin hidrojen tartarat içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E 420)	50 mg
Sodyum hidrojen karbonat	485 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hafif-orta şiddette Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

İdiyopatik Parkinson hastalığına eşlik eden hafif-orta şiddetteki demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer tipi demansın veya Parkinson hastalığına eşlik eden demansın teşhis ve tedavisinde tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalı ve bu hekimin gözetiminde devam ettirilmelidir. Mevcut kılavuzlara göre teşhis konulmalıdır. Rivastigmin tedavisi sadece, hastanın ilaç kullanmasını düzenli olarak takip edebilecek, hastanın bakımından sorumlu biri olması durumunda başlatılmalıdır.

Başlangıç dozu

Önerilen başlangıç dozu günde iki defa 1,5 mg'dır. En az 2 haftalık tedavi iyi tolere edilebilirse bu doz günde 2 defa 3 mg' a yükseltilebilir. Dozun günde iki defa 4,5 ve 6 mg'a yükseltilmesi her bir dozla en az iki haftalık tedavi sonunda ve hastanın o dozu iyi tolere etmesi durumunda düşünülmelidir.

Tedavi sırasında advers olaylar (örneğin bulantı, kusma, karın ağrısı veya iştah kaybı) ya da kilo kaybı görülmesi veya Parkinson hastalığı ile ilişkili demansın ekstrapiramidal (örneğin, tremor) semptompların kötüleşmesi durumunda bir ya da birkaç doz atlanmalıdır. Advers olayların devam etmesi halinde günlük doz geçici olarak bir önceki iyi tolere edilen doza düşürülmeli ya da tedavi sonlandırılmalıdır.

İdame dozu

Etkili doz günde iki defa 3-6 mg'dır; en yüksek düzeyde terapötik yarar sağlanması için hastalar iyi tolere ettikleri en yüksek dozu kullanmalıdır. Önerilen maksimum günlük doz günde iki kere 6 mg'dır.

İdame tedavisi, hasta terapötik yarar gördüğü sürece devam etmelidir. Bu nedenle rivastigminin klinik faydaları özellikle günde iki defa 3 mg'dan daha düşük doz kullanan hastalar için düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir. Üç aylık idame tedavisi sonrasında demans semptomlarında azalma oranında hastanın lehine bir değişiklik gözlenmediği takdirde tedavi sonlandırılmalıdır. Terapötik etki görüldüğüne dair bir kanıt bulunmuyorsa tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Rivastigmin tedavisine hastaların bireysel yanıtları tahmin edilemez. Bununla birlikte, Parkinson hastalığı ile ilişkili orta şiddette demansı olan hastalarda tedavi etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer bir şekilde görsel halüsinasyonları olan Parkinson hastalarında da (Bkz., bölüm 5.1) tedavi etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Tedavi etkinliği 6 aydan daha uzun süreli plasebo kontrollü çalışmalarda incelenmemiştir.

Tedaviye tekrar başlanması

Tedaviye birkaç günden fazla bir süre ara verilmişse, tedaviye tekrar günde 2 kere 1,5 mg rivastigmin ile başlanmalıdır. Bunu takiben doz titrasyonu yukarıda anlatıldığı gibi gerçekleştirilir.

Uygulama şekli:

EXEVİS sabah ve akşam yemekleriyle birlikte günde iki defa alınmalıdır.

EXEVİS bir bardak suda eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Rivastigminin sağlıklı yaşlı gönüllülerde biyoyararlanımı gençlere kıyasla daha yüksek olmakla birlikte 50-92 yaş arası Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalarda biyoyararlanımın yaşa göre değişmediği gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Rivastigmin 18 yaş altı çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Orta dereceli böbrek yetmezliğinde rivastigmin maruziyetinin artması nedeniyle bireysel tolerasyona göre gerçekleştirilecek doz titrasyonu önerileri yakından takip edilmelidir (Bkz., Bölüm 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliğinde rivastigmin maruziyetinin artması nedeniyle bireysel tolerasyona göre gerçekleştirilecek doz titrasyonu önerileri yakından takip edilmelidir (Bkz., Bölüm 5.2.).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla klinik çalışma yapılmamıştır (Bkz., Bölüm 4.3.)

4.3. Kontrendikasyonlar

Rivastigmin aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir:

- Rivastigmine, diğer karbamat türevlerine veya formülasyon içeriğindeki yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlı olan kişiler
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Advers olayların sıklığı ve şiddeti genellikle kullanılan dozlar yükseldiğinde artar. Tedaviye birkaç günden daha uzun süre ara verilmişse advers olay gelişme (örneğin kusma) riskini azaltmak için tedaviye tekrar günde 2 defa 1,5 mg rivastigmin ile başlanmalıdır.

Doz titrasyonu: Doz arttırılmasının hemen ardından advers olaylar (örn., Alzheimer tipi demansı olan hastalarda hipertansiyon ve halüsinasyonlar ve Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalarda) görüldüğü bildirilmiştir. Bu rahatsızlıklar doz azaltılmasına yanıt verebilir. Diğer durumlarda tedavi sonlandırılmalıdır (Bkz. bölüm 4.8)

Tedavi başlangıcında ve/veya doz artırımında bulantı ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar gözlenebilir. Advers olaylar kadınlarda daha sık görülür. Alzheimer hastalığı olan hastalarda kilo kaybı görülebilir. Rivastigmin dahil kolinesteraz inhibitörlerinin bu hastalarda kilo kaybıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedavi sırasında hastanın kilosu takip edilmelidir.

Rivastigmin tedavisiyle ilişkili şiddetli kusma durumunda bölüm 4.2.'de belirtilen uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. Şiddetli kusma vakalarının bazıları özofageal ruptür ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi olaylar özellikle doz artırımından sonra veya yüksek dozda rivastigmin kullanımında görülmektedir.

Hasta sinüs sendromu veya iletim bozukluğu (sinoatrial blok, atrioventriküler blok) olan hastalara rivastigmin verilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Rivastigmin gastrik asit salgılarının artmasına neden olabilir. Aktif gastrik ya da duodenal ülseri olan ya da bu rahatsızlıklara yatkınlığı olan hastalar rivastigmin ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Kolinesteraz inhibitörleri astım veya kronik obstruktif akciğer hastalığı öyküsü olan hastalara verilirken dikkat edilmelidir.

Kolinomimetikler idrar yolu tıkanıklığı ve nöbetleri tetikleyebileceğinden ya da şiddetlendirebileceğinden bu gibi hastalıklara yatkınlığı olan hastalar rivastigmin ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Rivastigminin şiddetli Alzheimer veya Parkinson hastalığına eşlik eden demansı olan hastalarda, diğer demans tiplerinde veya diğer bellek bozukluğu tiplerinde (örn. yaşa bağlı kognitif azalma) araştırılmamıştır ve bu nedenle bu hasta popülasyonlarında rivastigmin kullanımı önerilmemektedir.

Diğer kolinomimetikler gibi rivastigmin ekstrapiramidial semptomları tetikleyebilir ya da şiddetlendirebilir. Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalarda kötüleşme (bradikinezi, diskinezi, yürüyüş bozukluğu) ve tremor şiddeti ve sıklığında artış görülmüştür (bkz. bölüm 4.8.). Bu rahatsızlıklar nedeniyle bazı vakalarda rivastigmin tedavisi sonlandırılmıştır (örn. tremor nedeniyle tedavi sonlandırılması rivastigmin grubunda %1,7, plasebo grubunda %0). Bu advers olayların klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Sorbitol için uyarı
Bu tıbbi ürünün her dozunda 50 mg sorbitol (E 420) bulunmaktadır. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum için uyarı
Bu tıbbi ürün her dozunda 132,8 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrolü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kolinesteraz inhibitörleri süksinilkolin ve benzeri nöromusküler blokör ilaçlar veya betanekol gibi kolinerjik agonistler ile eş zamanlı olarak verildiğinde sinerjistik etki görülebilir. Bir kolinesteraz inhibitörü olması nedeniyle rivastigmin anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşetici ilaçların etkilerinin arttırabilir. Bu nedenle anestezik ilaç seçiminde dikkatli olması önerilmektedir. Gerektiğinde uygun doz ayarlaması yapılması ya da tedavinin sonlandırılması düşünülebilir.

Farmakodinamik etkileri göz önünde bulundurulduğunda rivastigmin kolinomimetrik ilaçlar ile eş zamanlı olarak verilmemelidir. Etki mekanizması nedeniyle kolinesteraz inhibitörleri antikolinerjik ilaçların etkisini olumsuz etkileyebilir.

Metabolizmasına bakıldığında, diğer ilaçlar ile metabolik etkileşime girmesi olası gözükmemekteyse de rivastigmin, diğer ilaçların bütirilkolinesteraz aracılı metabolizmasını inhibe edebilir.

Rivastigmin başlıca esterazlar tarafından hidrolize olarak metabolize olur. Majör sitokrom P450 enzimleriyle minimal düzeyde metabolizasyona uğrar.

İn vitro çalışmalara dayanarak aşağıdaki izoenzimlerle metabolize olan ilaçlar ile farmakokinetik ilaç etkileşimi görülmesi beklenmemektedir: CYP1A2, CYP2D6,CYO3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, veya CYP2C19.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda rivastigmin ile digoksin, varfarin, diazepam veya fluoksetin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Varfarin ile protrombin zamanının uzaması, rivastigmin verilmesinden etkilenmez. Digoksin ile rivastigminin birlikte kullanılmasını takiben kardiyak iletim üzerinde herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

CYP450 metabolizmasını indükleyen ya da inhibe eden ilaçların rivastigmin metabolizmasını değiştirmesi beklenmez. Tek doz farmakokinetik çalışmalar eş zamanlı olarak digoksin, varfarin, diazepam veya fluoksetin verilmesinin rivastigmin metabolizmasın anlamlı ölçüde etkilemediğini göstermiştir. 625 hastayı kapsayan veri tabanından yapılan popülasyon farmakokinetiği analizi rivastigminin farmakokinetik özelliklerinin antasitler (n=77), antihipertansifler (n=72), beta blokörler (n=42), kalsiyum kanal blokörleri (n=75), antidiyabetikler (n=21), nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (n=79), östrojenler (n=70), salisilat aneljezikler (n=177), antianjinal ilaçlar (n=35) ve antihistaminikler gibi yaygın olarak reçetelenen ilaçlar ile etkilenmediğini göstermiştir. Buna ilaveten, klinik çalışmalarda rivastigminin bu ilaçlarla eş zamanlı kullanımında istenmeyen etki görülme riskinde klinik açıdan anlamlı derecede bir artış gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmalarına dair bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışmalarına dair bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Rivastigminin gebe kadınlar tarafından kullanılmasıyla ilişkili herhangi bir klinik veri yoktur. Sıçanlarda ve tavşanlarda maternal toksisiteyle ilişkili dozlar dışında fertilite veya embriyo/fetus gelişimi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Rivastigmin gebelik sırasında açıkça gerekli olmadığı takdirde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda rivastigmin anne sütüne geçer. Rivastigminin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden emziren kadınlar rivastigmini kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Rivastigminin sıçanlarda 1,1 mg-baz/kg/gün'e kadar olan dozlarında 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 ya da makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir. Buna ilaveten rivastigmin özellikle tedavi başlangıcında ya da doz artırımında baş dönmesi ve uyku halini tetikleyebilir. Bu nedenle, rivastigmin tedavisi alan demans hastalarının araç sürme ya da kompleks makineleri kullanma yetenekleri tedaviyi uygulayan hekim tarafından rutin olarak değerlendirilmelidir. Hekim tarafından güvenli olduğu belirtilmedikçe araç ve makine kullanılmamalıdır. Baş dönmesi veya sersemlik görülmesi durumunda araç ve makine kullanılmamalı veya dikkat gerektiren herhangi bir işle uğraşılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen advers reaksiyonlar özellikle doz titrasyonu sırasında görülen bulantı (%38) ve kusma (%23) gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır. Yapılan klinik çalışmalarda kadın hastaların gastrointestinal advers reaksiyon gelişimi ve kilo kaybına erkek hastalardan daha duyarlı oldukları bulunmuştur.

Advers reaksiyonlar sıklık aralıklarına göre gruplanmıştır: 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), sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar rivastigmin ile tedavi edilen Alzheimer tipi demansı olan hastalardan derlenmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

Solunum yolu bozuklukları

Yaygın: Rinit

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyon, insomnia, depresyon, agresif reaksiyon, anksiyete

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Baş ağrısı, uykululuk hali (somnolans), senkop, tremor

Seyrek: Konvülsiyonlar

Çok seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar (Parkinson hastalığının kötüleşmesi dahil)

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Angina pektoris

Çok seyrek: Aritmi (örn. bradikardi, atrioventriküler blok, atrial fibrilasyon ve taşikardi)

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon, mide gazı, geğirme, dispepsi

Seyrek: Gastrik ve duodenal ülser

Çok seyrek: Gastrointestinal kanama, pankreatit

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Terleme artışı

Seyrek: Döküntü (Raş)

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Kaza sonucu yaralanma

Yaygın: Yorgunluk ve asteni, kırıklık, influenza benzeri semptomlar

Tetkikler

Yaygın: Kilo kaybı

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar rivastigmin ile tedavi edilen Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalardan derlenmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete, huzursuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Baş dönmesi, uykululuk hali (somnolans), baş ağrısı, parkinson hastalığının kötüleşmesi, parkinsonizm, bradikinezi, diskinezi

Yaygın olmayan: Distoni

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Atrial fibrilasyon, atrioventriküler blok

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Diyare, karın ağrısı ve dispepsi, aşırı tükürük salgısı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Terleme artışı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas rijiditesi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi, dehidrasyon

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk ve asteni, yürüyüş bozukluğu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Kazara oluşan hemen tüm doz aşımı vakalarında herhangi bir klinik belirti ya da semptom eşlik etmemiş ve bu hastaların neredeyse tümü rivastigmin tedavilerini sürdürmüştür. Bulantı, kusma, diyare, hipertansiyon veya halüsinasyonlar doz aşımı vakalarında bildirilen semptomlardandır.

Kolinesteraz inhibitörlerinin kalp atışı üzerinde bilinen vagotonik etkilerine bağlı olarak bradikardi ve/veya senkop da görülebilir. Bir vaka da 46 mg rivastigmin alınmış hasta konservatif tedaviyle 24 saat içerisinde tamamen iyileşmiştir.

Tedavi:

Rivastigmin yaklaşık 1 saatlik bir plazma yarılanma ömrüne ve yaklaşık 9 saatlik asetilkolinesteraz inhibisyon süresine sahip olduğundan asemptomatik doz aşımı vakalarında sonraki 24 saat içerisinde başka bir rivastigmin dozu verilmemesi önerilmektedir. Şiddetli bulantı ve kusmanın eşlik ettiği doz aşımında antiemetik kullanımı düşünülmelidir. Diğer advers reaksiyonlarda gereken semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Çok ağır 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 grubu: Antikolinesterazlar

ATC Kodu: N06DA

Alzheimer tipi ve Parkinson tipi demansta bazal ön beyinden serebral kortekse ve hipokampusa uzanan kolinerjik nöronal yolaklarda patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlar dikkat, öğrenme, bellek fonksiyonlarında ve diğer bilişsel fonksiyonlarda rol oynadığı bilinen yolaklardır.

Rivastigmin fonksiyonel bakımdan sağlam kolinerjik nöronlardan salınan asetilkolin degradasyonunu yavaşlatarak kolinerjik nörotransmisyonu kolaylaştırdığı düşünülen karbamat tipi bir asetil ve butirilkolinesteraz inhibitörüdür. Bu nedenle rivastigmin Alzheimer ve Parkinson hastalığı ile ilişkili demansta mevcut kolinerjik sistem aracılığıyla gelişen kognitif kusurları düzeltici etkiye sahip olabilir.

Rivastigmin hedef enzimleriyle enzimleri geçici olarak inaktive eden kovalan bağlı bir kompleks oluşturarak etkileşime girer. Sağlıklı genç erkeklerde 3 mg doz uygulamasını izleyen ilk 1,5 saat içerisinde beyin omurilik sıvısındaki (BOS) asetilkolinesteraz (AKE) aktivitesinin yaklaşık %40 oranında azaltır. Maksimum inhibitör etkinin elde edilmesinden yaklaşık 9 saat sonra enzim aktivitesi başlangıç seviyesine döner. Alzheimer hastalarında rivastigmin ile BOS'taki AKE inhibisyonu, günde iki defa 6 mg doza (test edilen en yüksek

doz) kadar doz ile orantılıdır. Rivastigmin ile tedavi edilen 14 Alzheimer hastasının BOS'taki bütirilkolinesteraz aktivitesi de, AKE aktivitesine benzer şekilde inhibe olmuştur.

Alzheimer Tipi Demansta Klinik Çalışmalar

Alzheimer hastalığı tedavisinde rivatigminin etkinliği Alzheimer hastalarında yürütülen iki randomize, çift kör plasebo kontrollü klinik araştırmada gösterilmiştir. Bu çalışmalara katılan hastaların yaş ortalaması 73 yaş, yaş aralığı ise 41-95 yaş olarak belirlenmiştir. Çalışmalara katılan hastaların %59'unu kadın, %41'ini erkekler oluşturmuştur. Katılımcıların %87'sinin beyaz, %4'ünün siyah ve %9'unun ise diğer ırklardan birine mensup olduğu belirlenmiştir.

Her iki çalışmada rivastigminin etkinliği ikili sonuç değerlendirme stratejisiyle değerlendirilmiştir. Rivastigminin kognitif fonksiyonları iyileştirme yeteneği Alzheimer hastalığında değerlendirme skalası (ADAS-Cog) ile ölçülmüştür. ADAS-Cog kognitif performansın belirli yönlerini inceler, bunlar arasında hafıza, oryantasyon, dikkat, mantık, dil ve praksi (koordinasyon) yer alır. ADAS-Cog'da skorlama 0'dan 70'e kadar yapılır ve skor yükseldikçe kognitif yetersizlik de artar. Normal yaşlı yetişkinlerde skor 0 veya 1 kadar düşük olabilir, bununla birlikte demansı olmayan yetişkinlerde skorun bundan biraz daha fazla olması olağan dışı değildir.

Her iki çalışmaya da katılan hastaların ADAS-Cog ortalama skorunun yaklaşık 23 olduğu ve skorun 1-61 arasında değiştiği belirtilmiştir. Hafif-orta dereceli Alzheimer hastalığı olan ayaktan hastalarla yapılan uzun süreli çalışmalardan edinilen deneyimlere göre hastaların bir yılda ADAS-Cog skorunda 6-12 birimlik bir kazanç elde ettikleri görülmüştür. Bununla birlikte ADAS-Cog hastalık sürecinde zaman içerisinde meydana gelen değişimlere aynı duyarlılığı göstermediğinden hastalığın çok hafif veya çok ilerlemiş olduğu hastalarda değişim daha düşük derecede olabilmektedir. Bu klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda ADAS-Cog skorlarında görülen yıllık azalmanın yaklaşık 3-8 birim olduğu belirlenmiştir.

Rivastigminin oluşturduğu genel klinik etki hastanın bakımından sorumlu kişinin katılımına izin verecek şekilde hastanın hekim tarafından kapsamlı genel değerlendirilmesini sağlayan CIBIC-Plus kullanılarak değerlendirilmiştir. CIBIC-Plus tekli bir araç değildir ve ADAS-Cog gibi standardize edilmemiştir. Araştırılmakta olan ilaçlar için yapılan klinik çalışmalarda çeşitli CIBIC formatları kullanılmıştır ve bunların her biri derinlik ve yapı bakımından farklıdır.

Bu nedenler bir klinik çalışmada CIBIC-Plus'a göre yapılan değerlendirme diğer bir çalışmada yapılanınkiyle direkt olarak karşılaştırılamaz. Burada bahsedilen rivastigmin çalışmalarında kullanılan CIBIC-Plus başlangıçta ve sonrasındaki zaman noktalarında günlük etkinlikleri de içeren fonksiyon, davranış ve kognisyon olmak üzere üç alanda geniş kapsamlı değerlendirme sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. CIBIC-Plus skorlaması 7 puanlık kategorik derecelendirme ile yapılır, 1 puan "belirgin düzelme", 4 puan " değişim yok" ve 7 puan "belirgin kötüleşme" anlamına gelmektedir.

Rivastigmin ile yapılan bu klinik çalışmalar ve sonuçları aşağıda verilmiştir.

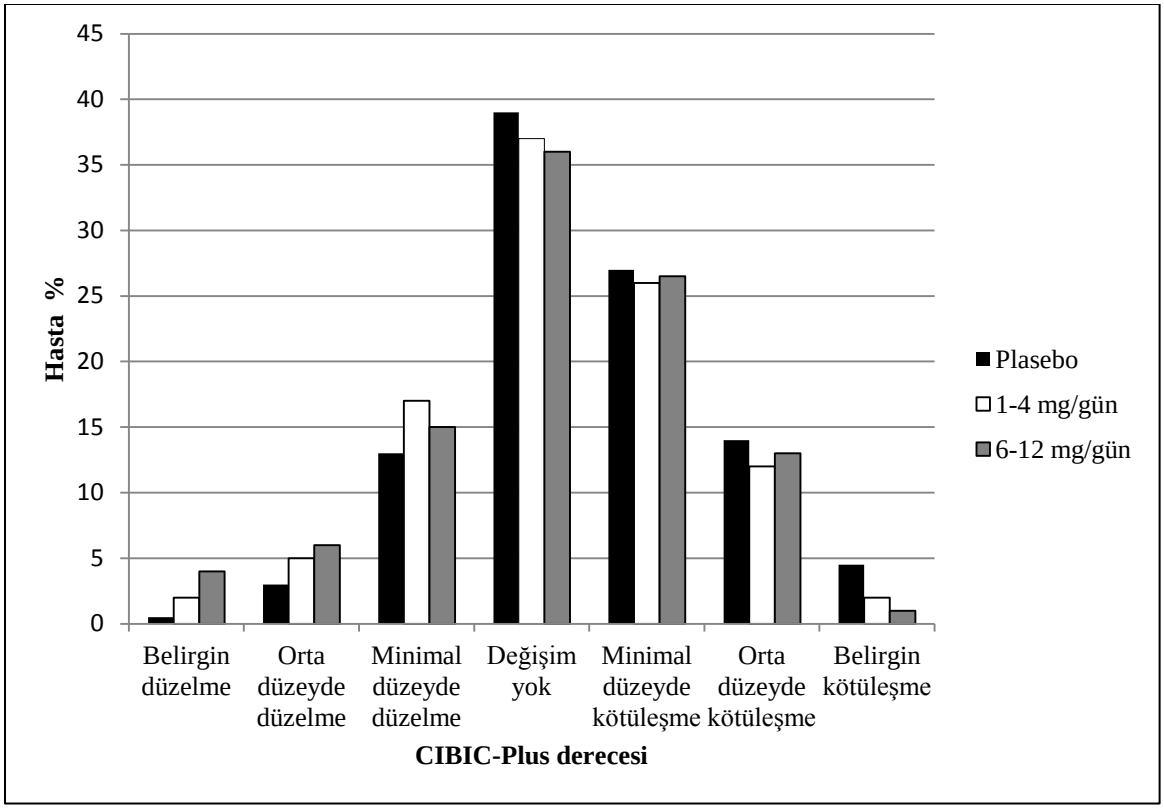
Birleşik Devletler'de yapılan 26 haftalık çalışmada 699 hasta iki doz halinde 1-4 mg/gün veya 6-12 mg/gün ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Bu 26 haftalık çalışma 12 haftalık doz titrasyon fazı ve 14 hastalık idame fazı olmak üzere iki faza ayrılmıştır. Çalışmada aktif tedavi gruplarında yer alan hastalara belirlenen aralıkta tolere edilen en yüksek doz verilmiştir.

ADAS-Cog üzerine etkileri: Tedavinin 26. haftasında ADAS-Cog skorlarında meydana gelen ortalama değişiklerde plasebo ve 1-4 mg/gün rivastigmin, 6-12 mg/gün rivastigmin grupları arasındaki fark sırasıyla 1,9 birim ve 4,9 birim olarak bulunmuştur. Her iki tedavi rejiminin de plaseboya kıyasla istatistikel açıdan anlamlı derecede üstün olduğu, 6-12 mg/gün'lük doz rejiminin de 1-4 mg/gün'lük doz rejiminden istatistiki açıdan anlamlı ölçüde üstün olduğu saptanmıştır. Aşağıdaki tabloda (tablo 1) ADAS-Cog skorunda -7, -4 ya da 0 birimlik değişim görülen hastaların yüzdesi verilmektedir.

Tablo 1:	ADAS-Cog skorunda değişim		
Tedavi grubu	-7	-4	0
Plasebo	1,6	6,8	26,5
1-4 mg/gün	2,0	11,8	34,5
6-12 mg/gün	11,7	24,8	55,8

CIBIC-Plus üzerine etkileri: Aşağıdaki şekilde her üç tedavi grubunda yer alan hastaların 26 haftalık tedavi sonunda belirlenen CIBIC-Plus skoru görülmektedir. CIBIC-Plus skrounda plasebo ve 1-4 mg/gün ve 6-12 mg/gün rivastigmin grupları arasında görülen ortalama fark sırasıyla 0,32 birim ve 0,35 birim olarak bulunmuştur.

Rivastigmin gruplarının plasebodan istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde üstün olduğu ve 6-12 mg/gün ile 1-4 mg/gün grupları arasındaki farkında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir.



Şekil 1. 26. haftada CIBIC-Plus skorlarının dağılım sıklığı

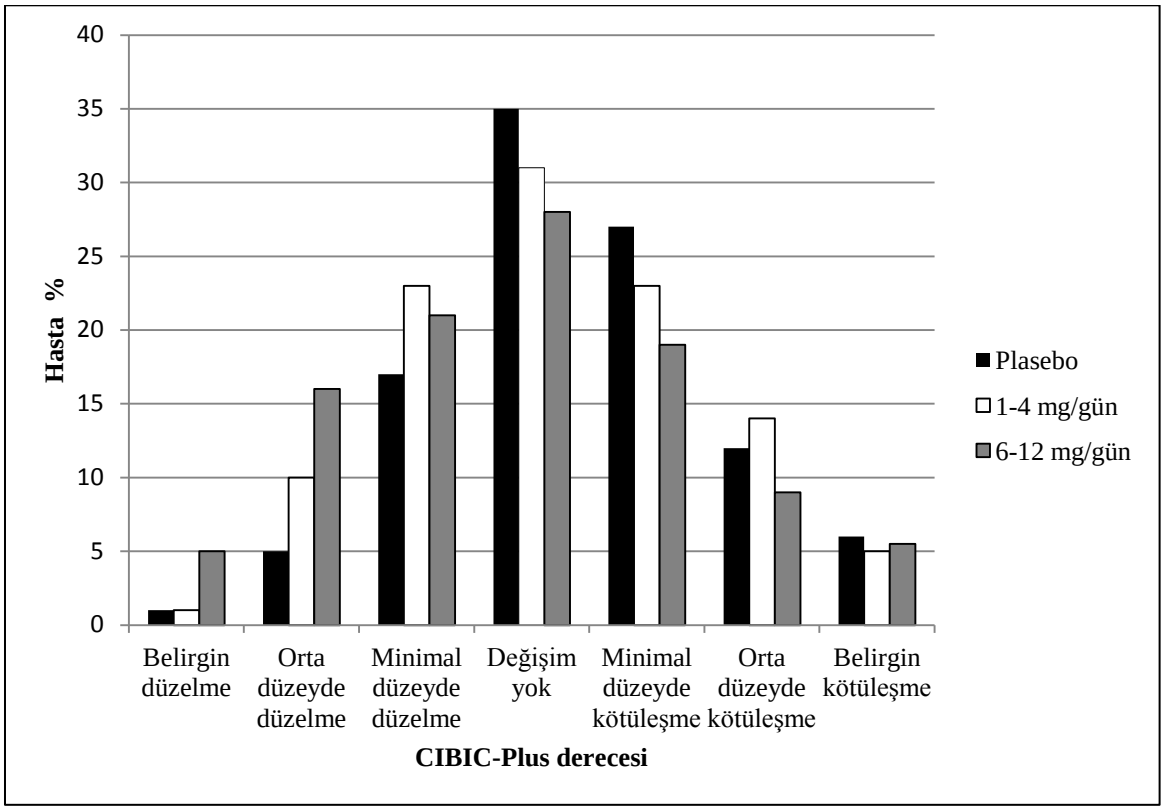
26 haftalık global çalışmada 725 hasta iki doz halinde 1-4 mg/gün veya 6-12 mg/gün ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Bu 26 haftalık çalışma 12 haftalık doz titrasyon fazı ve 14 hastalık idame fazı olmak üzere iki faza ayrılmıştır. Çalışmada aktif tedavi gruplarında yer alan hastalara belirlenen aralıkta tolere edilen en yüksek doz verilmiştir.

ADAS-Cog üzerine etkileri: Tedavinin 26. haftasında ADAS-Cog skorlarında meydana gelen ortalama değişiklerde plasebo ve 1-4 mg/gün rivastigmin, 6-12 mg/gün rivastigmin grupları arasındaki fark sırasıyla 0,2 birim ve 2,6 birim olarak bulunmuştur. 6-12 mg/gün'lük doz rejiminin plaseboya ve 1-4 mg/gün'lük doz rejimine kıyasla istatistikel açıdan anlamlı derecede üstün olduğu, 1-4 mg/gün'lük doz rejiminin ise plasebodan istatistiki açıdan anlamlı ölçüde üstün olmadığı belirlenmiştir.

Aşağıdaki tabloda (tablo 2) ADAS-Cog skorunda -7, -4 ya da 0 birimlik değişim görülen hastaların yüzdesi verilmektedir.

Tablo 2:	ADAS-Cog skorunda değişim		
Tedavi grubu	-7	-4	0
Plasebo	6,0	18,5	45,3
1-4 mg/gün	6,9	16,8	48,0
6-12 mg/gün	17,8	28,6	54,7

CIBIC-Plus üzerine etkileri: Aşağıdaki şekilde her üç tedavi grubunda yer alan hastaların 26 haftalık tedavi sonunda belirlenen CIBIC-Plus skoru görülmektedir. CIBIC-Plus skorunda plasebo ve 1-4 mg/gün ve 6-12 mg/gün rivastigmin grupları arasında görülen ortalama fark sırasıyla 0,14 birim ve 0,41 birim olarak bulunmuştur. 6-12 mg/gün rivastigmin grubun ortalama skoru plasebodan istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde üstün bulunmuş fakat ve plasebo ile 1-4 mg/gün grupları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir.



Şekil 2.26. haftada CIBIC-Plus skorlarının dağılım sıklığı

Birleşik Devletler'de yapılan 26 haftalık sabit doz çalışmasında 702 hasta iki doz halinde 3 mg/gün, 6 mg/gün, 9 mg/gün rivastigmin ve plasebo almak üzere randomize edilmiştir. 12 haftalık doz titrasyon fazı ve 14 hastalık idame fazı olmak üzere iki fazdan oluşan sabit doz

çalışmasında tolerasyonun iyi olmaması 9 mg/gün grubunda çalışmanın yüksek oranda bırakılmasına neden olmuştur. Tedavinin 26. haftasında 9 mg/gün ve 6 mg/gün rivastigmin gruplarında başlangıca göre ADAS-Cog'da meydana gelen değişim ortalamasının plasebo grubunda saptanan değişim ortalamasından anlamlı ölçüde farklı olduğu belirlenmiştir. CIBIC-Plus skorlarına bakıldığında rivastigmin ve plasebo alan grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hafif-orta şiddetli Alzheimer tipi demansı olan hastalarda yürütülen 26 haftalık üç ana klinik çalışma arasından iki esnek doz çalışmasındaki klinik yanıt verenlere ait sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (tablo 4). Rivastigminin etkinliği üç bağımsız, spesifik değerlendirme aracı ile değerlendirilmiştir. Bunlar arasında ADAS-Cog (performansa göre kognisyon ölçümü), CIBIC-Plus (hastanın bakımından sorumlu kişinin katılımına izin verecek şekilde hastanın hekim tarafından kapsamlı genel değerlendirilmesi) ve PDS (kişisel hijyen, beslenme, giyinme gibi günlük işler, alışveriş gibi ev işleri, kişinin çevreye uyumu ve finansal etkinliklere katılma yeteneğinin hasta bakımından sorumlu kişi tarafından değerlendirilmesi) bulunmaktadır. Bu çalışmalarda klinik açıdan anlamlı iyileşme ADAS-Cog skorunda en az 4 puan iyileşme, CIBIC-Plus'da iyileşme veya PDS'de en az %10'luk iyileşme olarak tanımlanmıştır.

Buna ilaveten aynı tabloda yanıtın post hoc tanımlanması da yer almaktadır. Yanıtın ikincil tanımında ADAS-Cog puanında 4 veya daha fazla iyileşme, CIBIC-Plus da ve PDS de kötüleşme görülmemesi gerekli kılınmıştır. Bu tanıma göre 6-12 mg grubunda yanıt verenlerin aldığı ortalama günlük dozun 9,3 mg olduğu hesaplanmıştır. Bu endikasyon için kullanılan ölçeklerin değişken olduğu ve farklı terapötik ilaçlar arasında karşılaştırılma yapılmasının geçerli olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 3:	**Klinik olarak anlamlı yanıt veren hastalar (%)**			
	TEA		**İTSG**	
Yanıt ölçütü	**Rivastigmin 6-12 mg n=473**	**Plasebo n=472**	**Rivastigmin 6-12 mg n=379**	**Plasebo n=444**
ADAS-Cog'da en az 4 puan iyileşme	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus'da iyileşme	29***	18	32***	19
PDS'de en az %10'luk iyileşme	26***	17	30***	18
ADAC-Cog'da en az 4 puan iyileşme ile birlikte CIBIC-Plus ve PDS'de kötüleşme olmaması	10*	6	12**	6

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

TEA: Tedavi edilmesi amaçlanmış

İTSG: İleriye taşınan son gözlem

Parkinson Hastalığı ile İlişkili Demansla Yapılan Klinik Çalışmalar

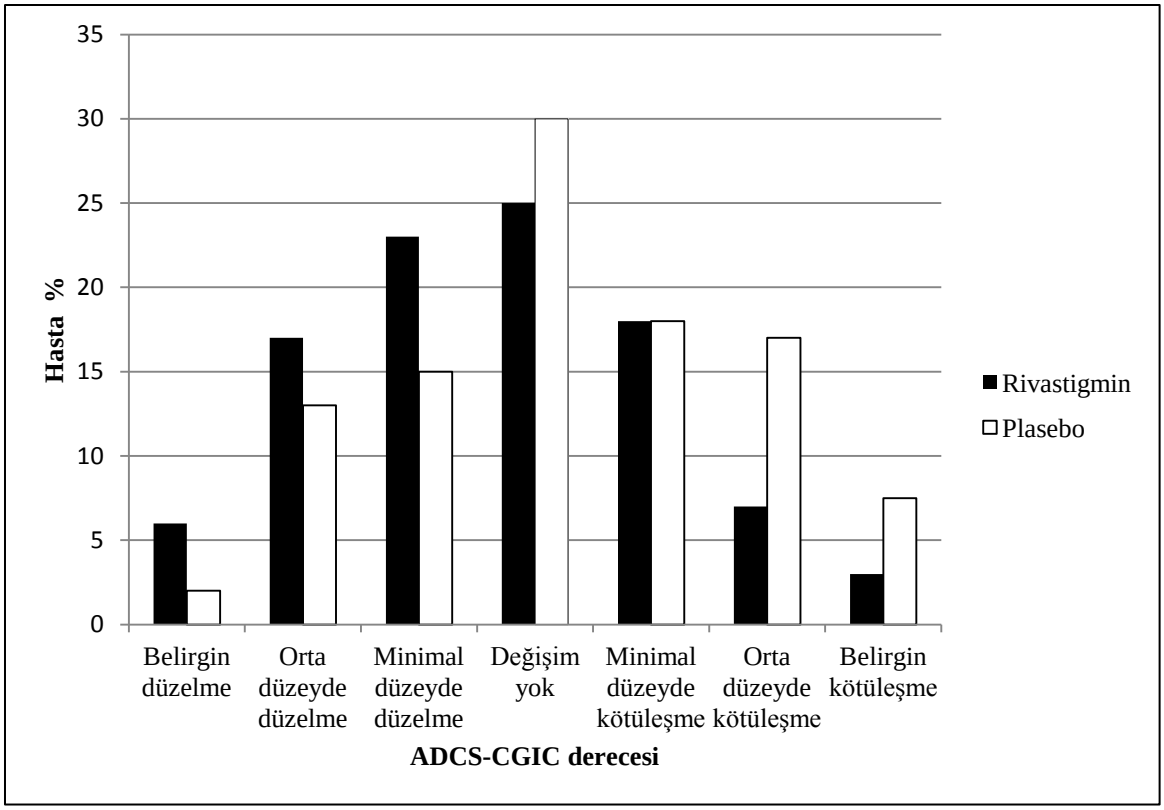
Parkinson hastalığı ile ilişkili demans tedavisinde rivastigminin etkinliği 24 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü ana çalışma ve bu çalışmanın 25 haftalık açık etiketli uzatma fazında gösterilmiştir. Çalışmaya idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı konulduktan en az iki yıl sonra gelişen demansı olan hastalar dahil edilmiştir. İdiyopatik Parkinson hastalğı tanısı Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank)'nın klinik kriterlerine gör konulmuştur. Demans tanısı DSM-IV (Demantia Due To Other General Medical Condition: Diğer genel tıbbi rahatsızlıklar nedeniyle ortaya çıkan demans) kategorisinde maddelenen kriterlere göre konulmuş fakat hastaların demans nedeniyle belirginkognitif yetersizlik göstermeleri şart koşulmamıştır. Klinik öykü ve nörorlojik inceleme, beyin görüntülemesi ve ilişkili kan testlerine dayanarak diğer demans nedenleri dışlanmıştır. Bu çalışmada incelenen hastaların MMSE skorlarının 10-24 arasında olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalara katılan hastaların yaş ortalaması 72,7 yaş, yaş aralığı ise 50-91 yaş olarak belirlenmiştir. Çalışmalara katılan hastaların %35,1'ini kadın, %64,9'unu erkekler oluşturmuştur. Katılımcıların %99,6'sının beyaz, ve %0,4'ünün ise diğer ırklardan birine mensup olduğu belirlenmiştir. Etkinlik 6 aylık tedavi dönemi boyunca periyodik

aralıklarla tablo 4'de gösterildiği gibi iki bağımsız ölçek kullanılarak değerlendirilmiştir. Rivastigminin kognitif fonksiyonları iyileştirme yeteneği ADAS-Cog ile ölçülmüştür. Rivastigminin oluşturduğu genel klinik etki ADCS-CGIC (Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışma- Hekimin Küresel Değişim İzlenimi) kullanılarak ölçülmüştür. ADCS-CGIC CIBIC-Plus'ın daha standardize bir formudur ve aynı şekilde 7 puanlık kategorik derecelendirme ile yapılır, 1 puan "belirgin düzelme", 4 puan " değişim yok" ve 7 puan "belirgin kötüleşme" anlamına gelmektedir.

Uluslar arası bu çalışmada 541 hasta iki doz halinde 3-12 mg/gün rivastigmin veya plasebo almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Bu 24 haftalık çalışma 8 haftalık doz titrasyon fazı ve 16 hastalık idame fazı olmak üzere iki faza ayrılmıştır. Çalışmada aktif tedavi gruplarında yer alan hastalara belirlenen aralıkta tolere edilen en yüksek doz verilmiştir.

ADAS-Cog üzerine etkileri: Tedavinin 24. haftasında ADAS-Cog skorlarında meydana gelen ortalama değişiklerde plasebo ve rivastigmin grupları arasındaki fark 3,8 puan olarak bulunmuştur. Tedavi grupları arasında belirlenen bu farkın rivastigmin lehine istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır.

ADCS-CGIC üzerine etkileri: Aşağıdaki şekilde her iki tedavi grubunda yer alan hastaların 24 haftalık tedavi sonunda belirlenen ADCS-CGIC skoru görülmektedir. ADCS-CGIC skorunda plasebo ve rivastigmin grupları arasında görülen başlangıca göre ortalama değişim farkı 0,5 puan olarak bulunmuştur.



Şekil 3.24. haftada ADCS-CGIC skorlarının dağılım sıklığı

Tablo 4:

Parkinson hastalığı ile ilişkili demans	**ADAS-Cog Rivastgimin**	**ADAS-Cog Plasebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmin**	**ADCS-CGIC Plasebo**
TEA+ RDO popülasyon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Ortalama başlangıç değer ± SS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
24. hafta ortalama değişim ± SS	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Tedavi farkı	2,88[1]		n/a	
TEA-İTSG popülasyon	(n= 287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Ortalama başlangıç değer ± SS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
24. hafta ortalama değişim ± SS	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Tedavi farkı	3,54[1]	n/a		
plaseboya karşılık p değeri	< 0,001[1]		< 0,001[2]	

[1]Faktörler olarak tedavi ve ülke, eş değişken olarak başlangıç değeri kullanılan ANCOVA analizine göre yapılmıştır. Pozitif değişiklikler iyileşmeyi gösterir

[2]Ortalama verileri uygunluk için gösterilmiştir. Kategorik analiz van Eltern testi kullanılarak yapılmıştır.

TEA: Tedavi edilmesi amaçlanmış

İTSG: İleriye taşınan son gözlem

RDO: Retrieved drop outs

Her ne kadar genel popülasyonda tedavinin etkin olduğu gösterilmişse de sonuçlar Parkinson hastalığı ile ilişkili orta şiddette demansı olan hasta grubunda plaseboya göre relatif etkinin daha büyük olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde görsel halüsinasyonları olan kişilerde de tedavi etkisinin daha büyük olduğu gözlenmiştir (Bkz. Tablo 5).

Tablo 5:

Parkinson hastalığı ile ilişkili demans	**ADAS-Cog Rivastgimin**	**ADAS-Cog Plasebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmin**	**ADCS-CGIC Plasebo**
	Halüsilasyonlu hasta		**Halüsinasyonsuz hasta**	
TEA+RDO popülasyon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Ortalama başlangıç değer ± SS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
24. hafta ortalama değişim ± SS	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Tedavi farkı	4,27[1]		2,09[1]	
plaseboya karşılık p değeri	0,002[1]		0,015[1]	

	Orta şiddette demansı olan hastalar (MMSE 10-17)		**Hafif demansı olan hastalar (MMSE 18-24)**	
TEA+RDO popülasyon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Ortalama başlangıç değer ± SS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
24. hafta ortalama değişim ± SS	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	0,2 ±7,5
Tedavi farkı	4,73[1]		2,14[1]	
plaseboya karşılık p değeri	0,002[1]		0,010[1]	

[1]Faktörler olarak tedavi ve ülke, eş değişken olarak başlangıç değeri kullanılan ANCOVA analizine göre yapılmıştır. Pozitif değişiklikler iyileşmeyi gösterir

TEA: Tedavi edilmesi amaçlanmış

RDO: Retrieved drop outs

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Rivastigmin hızla ve tam olarak emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık bir saat içerisinde ulaşır. Rivastigminin hedef enzimi ile etkileşime girmesi sonucu biyoyararlanımdaki artış dozda beklenen artıştan yaklaşık 1,5 kat fazladır. 3 mg doz uygulamasını takiben mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %36 ± 13'tür. Rivastigmin besinlerle birlikte alınması emilimini (t_{maks}) 90 dakika geciktirir, C_{maks} değerini düşürür ve

EAA değerinin yaklaşık %30 oranında arttırır. Rivastigmin oral solüsyonun besinlerle birlikte alınması emilimini (t_{maks}) 74 dakika geciktirir, C_{maks} değerini %43 oranında düşürür ve EAA değerinin yaklaşık %9 oranında arttırır.

Dağılım:

Rivastigmin plazma proteinlerine yaklaşık %40 oranında bağlanır. Kan-beyin bariyerini kolayca geçen rivastigminin dağılım hacmi 1,8-2,7 l/kg arasındadır.

Biyotransformasyon:

Rivastigmin geniş ölçüde ve hızlı bir şekilde (plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saattir) metabolize edilir. Metabolizma başlıca kolinesteraz aracılı hidroliz yoluyla dekarbamillenmiş metabolitin açığa çıkmasıyla gerçekleşir. İn vitro koşullarda, bu metabolit minimum düzeyde (<%10) asetilkolinesteraz inhibisyonu gösterir. İn vitro çalışmalar ve hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara göre majör sitokrom P450 izoenzimleri rivastigmin metabolizmasında minimum düzeyde katılmaktadır. Rivastigminin total plazma klerensi; 0,2 mg intravenöz doz uygulaması sonrası 130 l/sa, 2,7 mg intravenöz doz uygulaması sonrası 70 l/saattir.

Eliminasyon:

İdrarda değişikliğe uğramamış rivastigmin bulunmaz. Temel eliminasyon yolu metabolitlerin böbrekler tarafından atılmasıdır. Karbon-14 (^{14}C) işaretli rivastigmin verilmesi ardından renal eliminasyon hızlı bir şekilde 24 saat içerisinde %90'nın üzerinde tamamlanmıştır. Verilen dozun %1'inden azı dışkıyla atılmıştır. Alzheimer hastalarında rivastigmin veya dekarbamillenmiş metabolitinin birikmediği görülmüştür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Rivastigmin günde iki kez 3 mg'lık dozlarda uygulandığında doğrusal farmakokinetik gösterirken, yüksek dozlarda doğrusal olmayan farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda rivastigmin Cmaks ve EAA değerleri sağlıklı gönüllülerin 2 katından daha fazladır, bununla birlikte şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda C_{maks} ve EAA değerleri değişmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddette karaciğer yemezliği olanlarda sağlıklı gönüllülere göre rivastigimin C_{maks} değeri yaklaşık %60 daha yüksek, EAA değeri ise iki kat daha fazladır.

Geriyatrik popülasyon:

Rivastigminin sağlıklı yaşlı gönüllülerde biyoyararlanımı gençlere kıyasla daha yüksek olmakla birlikte 50-92 yaş arası Alzheimer hastalarıyla yapılan çalışmalar biyoyararlanımın yaşa göre değişmediği göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan, fare ve köpeklerde yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmalarında sadece aşırı farmakolojik etkilerle ilişkili etkiler görülmüştür. Hedef organ toksisitesi görülmemiştir. Hayvan çalışmalarında kullanılan hayvan modelinin duyarlılığından ötürü insan maruziyetine ilişkin güvenlik sınırlarına erişilememiştir.

Rivastigminin, maksimum klinik dozun 10^4 katıyla insan periferal lenfositlerinde yapılan kromozomal aberasyon testi hariç bir dizi standart in vitro ve in vivo testlerde mutajenik olmadığı görülmüştür. İn vivo mikronukleus testi negatiftir.

Tolere edilebilen maksimum günlük doz kullanılarak (rivastigmin ve metabolitlerine maruziyet insam maruziyetinden düşük) fare ve sıçanlarda yürütülen çalışmalarda karsinojeniteye dair bir kanıt bulunmamıştır. Vücut yüzey alanına göre ayarlandığında rivastigmin ve metabolitlerine maruziyetin insanlar için önerilen maksimum doz (12 mg/gün) ile yaklaşık olarak eş değer düzeyde olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte insanlar için maksimum doz ile karşılaştırıldığında 6 kat daha fazla düzeye erişilmiştir.

Hayvanlarda, rivastigmin plasentaya ve süte geçer. Gebe sıçan ve tavşanlarda yürütülen oral rivastigmin çalışmalarında teratojenik potansiyeli olduğuna dair bir bulgu bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Sukraloz (E955)

Polietilenglikol

Portakal aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ^{0}C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 efervesan tablet plastik tüp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Tozkoparan Mahallesi General
Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi
Bağımsız Bölüm No:2/6 Güngören/İSTANBUL
Telefon: 0 212 481 40 98
Faks: 0 212 481 40 98
e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

234/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:10.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ