Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/484/rimans-2-mg-ml-oral-cozelti
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N06DA03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİMANS 2 mg/ml Oral Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir mL, 2 mg rivastigmin baza eşdeğer miktarda 3.2 mg rivastigmin hidrojen tartarat içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum benzoat ve sodyum sitrat dihidrat.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Çözelti
Berrak sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli Alzheimer hastalığına bağlı gelişen demansın semptomatik tedavisinde ve idiyopatik Parkinson hastalığına bağlı hafif ve orta şiddetli demansın semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Başlangıç dozu: Günde iki kez 1,5 mg

Doz ayarlaması: Başlangıç dozu günde iki kez 1,5 mg'dır. Eğer bu doz tedaviye başlangıçtan sonra en az iki hafta süreyle, hasta tarafından iyi tolere edilirse; doz günde iki kez 3 mg'a çıkarılabilir. Bundan sonraki doz artımları her dozun en az iki hafta süreyle iyi tolere edilmesi şartıyla; günde iki kez 4,5 mg ve 6 mg'a çıkarılarak yapılabilir.

Eğer tedavi süresince, yan etki (örn; bulantı, kusma, karın ağrısı, iştah kaybı); kilo azalması veya Parkinsonlu hastalarda ekstrapiramidal semptomlarda kötüleşme (örn; tremor) ortaya çıkarsa, bir veya daha fazla dozun atlanması ile ortadan kalkabilir. Yan etkiler ısrarcı olursa, günlük doz geçici süreyle bir önceki doza azaltılmalı veya tedavi sonlandırılmalıdır.

İdame Dozu: Etkin doz günde iki kez 3 veya 6 mg'dır. Hastanın tedaviden maksimum yararlanması için tolere edilen en yüksek doz uygulanmalıdır. Önerilen maksimum doz günde iki kez olmak üzere 6 mg'dır.

İdame tedavisi, hasta klinik olarak yararlandığı sürece devam etmelidir. Bu nedenle, özellikle günde iki kez 3 mg'ın altında doz alan hastalarda; rivastigminin klinik yararı düzenli aralıklar ile değerlendirilmelidir. Eğer 3 aylık idame tedavisi sonunda hastada demans belirtileri değişmediyse tedavi bırakılmalıdır. Ayrıca terapötik etki görülmediği zaman tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

Tedaviye tekrar başlama: Eğer tedaviye birkaç gün ara verilmişse, günde iki kez 1.5 mg dozuyla tekrar başlanmalıdır. Doz titrasyonu yukarıda açıklandığı gibi yapılmalıdır.

Rivastigmine karşı bireysel yanıt farklılığı öngörülememektedir. Ancak, Parkinson hastalığına bağlı orta şiddette demans tedavisinde terapötik etki daha fazla görülmektedir. Benzer şekilde, görsel halüsinasyon olan Alzheimer hastalığına bağlı demansta da daha fazla etkinlik görülebilmektedir. Tedavinin etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda 6 aydan daha uzun süre gözlenmemiştir.

Tedavinin yeniden başlaması: Tedaviye birden fazla gün ara verildi ise, yeniden başlanırken doz günde 1,5 mg olmalıdır. Doz ayarlaması yukarıda belirtildiği gibi yapılmalıdır.

Uygulama şekli:

Tedavi, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığına bağlı Alzheimer hastalığı tedavisinde deneyimli bir uzman hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir. Tanı, geçerli rehberlere göre konmalıdır. Rivastigmin tedavisi sadece tedaviye yardımcı olacak ve ilacın alınmasını izleyebilecek hastanın bakımından sorumlu bir kişi gözetiminde başlamalıdır.

Rivastigmin günde iki kez sabah ve akşam yemekleri ile birlikte uygulanmalıdır. Reçete edilen miktarda çözelti, şişeden; ambalaj içindeki oral uygulama enjektörü ile çekilmelidir. Rivastigmin çözelti, doğrudan enjektörden ağza uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve hafif orta şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda, artan maruziyet nedeniyle, bireysel tolerabiliteye bağlı olarak doz ayarlanmalı ve sık aralıklarla izlenmelidir.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Rivastigminin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Renal veya hepatik yetmezlik durumu dışında özel kullanımı yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

RİMANS, içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

RİMANS, ciddi karaciğer yetmezliğinde, bu grupta ileri çalışma yapılmadığı için kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yan etkiler ve şiddeti genellikle doz artımı ile artmaktadır. Eğer, tedaviye birkaç gün ara verildiyse, yan etki olasılığını azaltmak için tekrar günde iki kez 1,5 mg olarak başlanmalıdır (örn. Kusma).

Doz Ayarlaması: Doz yükseltilmesinden sonra yan etkiler (örn: Alzheimer hastalığına bağlı demans gelişen hastalarda hipertansiyon, halüsinasyon; Parkinson hastalığına bağlı demans gelişenlerde, tremor, ekstrapiramidal semptomlarda kötüleşme) gözlenebilmektedir. Bu durumda doz azaltıldığında iyileşme olur. Eğer iyileşme olmazsa, rivastigmin tedavisi sonlandırılmalıdır.

Bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler, genellikle tedavinin başlangıcında ve/veya doz artırıldığında ortaya çıkmaktadır. Rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, hastalarda kilo azalmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle tedavi süresince hastanın kilosu izlenmelidir.

Rivastigmin tedavisi sırasında ortaya çıkan şiddetli kusmada, bölüm 4.2.'de belirtilen doz ayarlaması yapılmalıdır. Bazı şiddetli kusma vakalarında, özofageal ruptür ortaya çıkabilir. Bu durum, özellikle doz artırılmasında görülebilmektedir.

Diğer kolinomimetik ilaçlarda olduğu gibi, rivastigmin kullanımı sırasında, hasta sinüs sendromu veya ileti bozuklukları (sino-atrial blok, atrioventriküler blok) izlenmelidir.

Tüm diğer kolinerjik ilaçlar gibi, rivastigmin, gastrik asit sekresyonunda artışa neden olabilir. Bu nedenle gastrik veya duodenal ülser veya predispozisyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
Kolinesteraz inhibitörleri, astım veya obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda dikkatli, kullanılmalıdır.
Kolinomimetikler, üriner obstrüksiyon veya nöbetleri uyarabilir. Bu tür predispozan faktörlü hastalarda dikkatli olunmalıdır.
Rivastigmin oral çözeltide kullanılan yardımcı maddelerden biri sodyum benzoattır. Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan az sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
Alzheimer veya Parkinson hastalığına bağlı şiddetli demansta veya diğer hafıza bozukluğu durumlarında Rivastigmin kullanımı incelenmemiştir.
Diğer kolinomimetiklerde olduğu gibi, rivastigmin kullanımı ekstrapiramidal semptomları uyarabilir. Parkinsona bağlı demans hastalarında, bradikinezi, diskinezi, yürüyüş bozuklukları gibi ekstrapiramidal semptomlarda kötüleşme, şiddetinde ve sıklığında artış ortaya çıkabilir. Bazı vakalarda rivastigmin kullanımı bırakılması gerekebilir. Yan etkilerin klinik açıdan izlenmesi önerilmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kolinesteraz inhibitörleri, anestezide süksinilkolin tipi kas gevşeticilerin etkilerini artırabilir.
Farmakodinamik etkileri nedeniyle, kolinemimetikler ile birlikte kullanılmamalı ve antikolinerjik ilaçlar ile etkileşime girebileceği göz önüne alınmalıdır.
Rivastigmin, digoksin, varfarin, diazepam, fluoksetin ile herhangi bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Varfarin ile artan protrombin zamanı, rivastigmin ile etkilenmemektedir. Digoksin ile birlikte kullanıldığında, rivastigminin kardiyak iletiyi etkilemediği gözlenmiştir.
Metabolizasyonu incelendiğinde, metabolik ilaç etkileşimlerinin olmadığı görülmüştür. Sadece bütirilkolinesteraz aracılı ilaç metabolizasyonunu inhibe edeceği düşünülmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalar RİMANS tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmaya niyetleri varsa doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Rivastigminin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Tavşan ve sıçanlarda maternal toksisiteye neden olan dozlar dışında fertilite veya embryofetal gelişime etkisi görülmemiştir. Sıçanlarda, peri/post natal çalışmalarda, uzamış gestasyon zamanı izlenmiştir.

RİMANS, gebelikte yalnızca mutlak gerekli olduğu durumlarda (potansiyel yararları, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olduğunda) kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Rivastigminin insanda anne sütüne geçip geçmediğine dair yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma olmadığı için emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında rivastigminin fertilite üzerine etkisi görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alzheimer hastalığı, makine ve araba kullanma yeteneği üzerinde giderek artan bir şekilde bozulmaya neden olur. Ayrıca, rivastigmin özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artımında, başdönmesi, somnolansa neden olabilmektedir. Bu nedenle, rivastigmin kullanılan demanslı

hastalarda, araba ve kompleks makine kullanma yetenekleri hekimleri tarafından izlenmeli ve değerlendiirlmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen yan etkiler, özellikle başlangıç veya doz artımı sırasında, bulantı (%38), kusma (%23) gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Klinik çalışmalar sırasında bayan hastaların gastrointestinal yan etkilere daha duyarlı ve kilo kaybının daha fazla olduğu görülmüştür.

Yan etkiler sistem-organ sınıfına göre, aşağıdaki düzende 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), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyon

Çok seyrek: Üriner sistem enfeksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Ajitasyon, konfüzyon, baş ağrısı, somnolans, tremor

Yaygın olmayan: Depresyon, insomnia

Seyrek: Nöbet

Çok seyrek: Halüsinasyon; ekstrapiramidal semptomlar (Parkinson hastalığı belirtilerinin kötüleşmesi dahil)

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Anjina Pektoris

Çok Seyrek: Kardiyak aritmi (örn: bradikardi, atrioventriküler blok, atrial fibrilasyon, taşikardi)

Vasküler hastalıkları

Çok seyrek: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma, iştah azalması.

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi

Seyrek: Gastrik ve duodenal ülser

Çok Seyrek: Gastrointestinal kanama, pankreatit

Bilinmiyor: Bazı şiddetli kusma vakalarında özofageal ruptür

Hepatobiliyer hastalıkları

Yaygın olmayan: Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Artmış terleme

Seyrek: Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni, yorgunluk, kırıklık

Çok Seyrek: Kazaen düşme

Araştırmalar

Yaygın: Kilo kaybı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kaza ile yüksek doz alan vakaların bir çoğunda, klinik bulgu ve semptom olmamış ve hastalar rivastigmin tedavisine devam etmiştir. Ortaya çıkan semptomlar ise: bulantı, kusma, diyare, hipertansiyon veya halüsinasyon olmuştur.

Kolinesteraz inhibitörlerinin vagotonik etkisine bağlı olarak bilinen kalp atım hızı üzerindeki, bradikardi ve/veya senkop, olabilir. 46 mg rivastigmin alan bir hastada, 24 saatlik, konservatif tedavi sonrasında tam iyileşme olmuştur.

Rivastigminin 1 saatlik yarılanma ömrü ve 9 saat süren asetilkolin esteraz inhibitör etkisi olduğu için, asemptomatik aşırı doz vakalarında sonraki 24 saat boyunca rivastigmin dozu verilmemesi önerilir. Şiddetli bulantı, kusma olan aşırı doz vakalarında, antiemetik uygulama düşünülmelidir. Yan etkilere göre semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Masif aşırı doz alımında atropin tedavisi uygulanabilir. 0,03 mg/kg intravenöz atropin sülfat başlangıç dozu olarak verilmeli, klinik yanıta göre ardışık dozlar uygulanmalıdır. Antidot olarak skolopamin önerilmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup**:** Antikolinesteraz

ATC kodu: N06D A03

Rivastigmin, fonksiyonel bakımdan sağlam kolinerjik nöronların salgıladığı asetilkolinin parçalanmasını yavaşlatarak kolinerjik nöroiletiyi kolaylaştırdığı düşünülen, karbamat tipi bir asetil –ve butiril kolinesteraz inhibitörüdür. Böylece rivastigmin, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalarında gelişen demansta, kolinerjik sistem aracılığıyla gelişen kognitif kusurları düzeltici etkiye sahip olabilir.

Rivastigmin, hedef enzimlere kovalen bağlar ile bağlanarak bu enzimleri geçici olarak inaktive eder. 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. Alzheimer hastalığı bulunan hastalarda, rivastigmin ile BOS'ta asetilkolinesteraz inhibisyonu, test edilen en yüksek doz olan günde iki kez 6 mg uygulamasına kadar doza bağımlıdır. 14 Alzheimer hastasında yapılan çalışmada BOS'taki butirilkolinestreaz aktivitesindeki inhibisyonun asetilkolinesteraz aktivitesindeki inhibisyona benzer olduğu görülmüştür.

Alzheimer Hastalığına bağlı Demansda yapılan klinik çalışmalar

Rivastigminin etkililiği, 6 aylık tedavi dönemi süresince düzenli aralıklarla uygulanan bağımsız, alana özgü değerlendirme araçlarının kullanımıyla kanıtlanmıştır. Bu değerlendirme araçları, ADAS Cog (bilişselliğin performansa dayalı bir ölçütü), CIBIC plus (hastanın bakımdan sorumlu kişinin katılımına izin verecek şekilde, hastanın hekim tarafından kapsamlı genel değerlendirmesi), PDS (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) dir.

Hastalar MMSE (mini mental değerlendirme) ölçeğinde 10-24 arasında değerlendirilmiştir.

Hafif ve orta Alzheimer hastalığına bağlı demansı olan hastalarda yapılan 3 çok merkezli 26 haftalık pivotal çalışmanın dışında, İki fleksibl doz çalışmasından alınan ve klinik düzelme

açısından değerlendirilen sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu alışmalarda klinik düzelme, ADAS-Cog ölçeğinde en az 4 puan, CIBIC-plus ölçeğinde gelişim, PDS ölçeğinde en az %10 gelişme olarak tanımlanmıştır.

Buna ek olarak, yanıtların post-hoc tanımları aynı tabloda belirtilmektedir. Yanıtın ikinci tanımı, ADAS-Cog'da 4 puan ve üzeri, CIBIC-Plus'da ve PDS'de kötüleşmeme olarak kabul edilmiştir. 6-12 mg/gün doz grubunda, ortalama günlük doz, 9,3 mg olmuştur. Buradaki önemli bir notta, endikasyonda kullanılan ölçeklerin değişikliği ve farklı ilaçlar ile alınan sonuçların doğrudan karşılaştırılmasının geçerli olmadığıdır.

	Klinik açıdan anlamlı yanıt alınan hastalar (%)			
	Tedavi Edilmesi Amaçlanmış Hastalar		**İleriye Taşınan Son Gözlem**	
Yanıt ölçümü	**Rivastigmin 6–12 mg N=473**	**Plasebo N=472**	**Rivastigmin 6–12 mg N=379**	**Plasebo N=444**
ADAS-Cog: en az 4 puanlık iyileşme	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: gelişme	29***	18	32***	19
PDS: en az 10% iyileşme	26***	17	30***	18
ADAS-Cog'da en az 4 puan iyileşme ve CIBIC-Plus ve PDS'de kötüleşmeme	10*	6	12**	6

*<0.05, **p<0.01, *** p<0.001

Parkinson hastalığına bağlı Demans'da yapılan klinik çalışmalar

Parkinsona bağlı gelişen Demans'da Rivastigmin etkinliği, 24 haftalık çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü bir esas çalışma ve ardından 24 haftalık açık uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya MMSE (mini mental durum değerlendirilmesi) sonuçları 10-24 olan hastalar dahil edilmiştir. Etkinlik, 6 aylık tedavi boyunca düzenli aralıklar ile iki bağımsız skala ile (Bir bilişsellik ölçeği olan ADAS-Cog ve ADSC-CGIC (Alzheimer Disease Cooperative

Study-Clinicaian's global Impression of Change)) değerlendirilmiştir. Sonuçlar aşağıdaki tablolardadır.

Parkinson hastalığına bağlı Demans	**ADAS-Cog** **Rivastigmin**	**ADAS-Cog** **Plasebo**	**ADCS-CGIC** **Rivastigmin**	**ADCS-CGIC** **Plasebo**
ITT + RDO popülasyon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Ortalama başlangıç değer ± SD 24'üncü haftada ortalama değişim ± SD	23.8 ± 10.2 **2.1 ± 8.2**	24.3 ± 10.5 -0.7 ± 7.5	n/a **3.8 ± 1.4**	n/a 4.3 ± 1.5
Uyarlanmış tedavi farklılığı	2.88[1]		n/a	
p-değeri vs. plasebo	<0.001[1]		0.007[2]	
ITT - LOCF popülasyon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Ortalama başlangıç değer ± SD 24'üncü haftada ortalama değişim ± SD	24.0 ± 10.3 **2.5 ± 8.4**	24.5 ± 10.6 -0.8 ± 7.5	n/a **3.7 ± 1.4**	n/a 4.3 ± 1.5
Uyarlanmış tedavi farklılığı	3.54[1]		n/a	
p-değeri vs. plasebo	<0.001[1]		<0.001[2]	

[1] ANCOVA gore tedavi ve ülke faktörler, başlangıçtaki ADAS-Cog kovaryanttır. Pozitif değişiklikler klinik düzelmeyi göstermektedir

[2] Gösterilen ortalama verilerin uygunluğu için, van Elteren testi kullanılarak kategorisel analiz yapıldı

ITT: Tedavi Edilmesi Amaçlanmış Hastalar; RDO: Çalışmayı Bırakanlar Yeniden Değerlendirilmiştir; LOCF: İleriye Taşınan Son Gözlem n/a: Uygulanabilir Değil

Tedavi etkinliği çalışmalardaki popülasyon üzerinde gösterilmiş olsa da, veriler Parkinson'a bağlı orta şiddette demans alt grubunda plaseboya göre daha başarılı sonuçlar alındığı göstermektedir. Benzer şekilde görsel halüsinasyon olan hastalarda daha etkin olduğu görülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Rivastigmin hızla ve tamamen emilmektedir. Doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 1 saat içinde ulaşılabilmektedir. İlacın hedef-enzimleriyle girdiği etkileşimler nedeniyle biyoyararlanım oranındaki artış, doz artışına bakılarak beklenenin yaklaşık 1.5 katıdır. 3 mg doz ardından mutlak biyoyararlanım %36±%13'tür. Yemek ile birlikte alım, emilimi (tmx) yaklaşık 90 dakika geciktirir. Cmax'ı azaltır ve AUC'u %30 oranında artırır. Rivastigmin oral çözeltinin yiyecek ile alımı; tmax'ı 74 dakika; Cmax'ı %43 azaltır ve AUC'u %9 oranında artırır.

Dağılım:

Rivastigminin plazma proteinlerine bağlanma oranı %40'dır. Kan beyin engelini kolayca geçer ve dağılım hacmi 1,8-2,7 L/kg'dir.

Biyotransformasyon:

Rivastigmin hızla ve ileri düzeyde esas olarak kolinesteraz aracılıyla hidrolize olur ve dekarbamile metabolitine metabolize edilir. (plazma yarılanma ömrü 1 saattir). Bu metabolit in vitro olarak, minimal asetil kolinesteraz inhibisyonunu gösterir (<%10). İn vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinden elde edilen kanıtlara göre, majör sitokrom P450 enzimleri rivastigmin metabolizasyonunda minimum rol oynar. Rivastigminin total plazma klirensi 0,2 mg intravenöz doz ardından 130 L/saat, 2,7 mg intravenöz doz ardından 70 L/kg'dır.

Eliminasyon:

Hızlı metabolizasyon nedeniyle idrarda değişmemiş rivastigmin bulunmaz. Metabolitlerin temel atılım yolu renaldir. C^{14} rivastigmin uygulaması ardından, renal eliminasyonun hızlı olduğu (%90'ı 24 saat içinde) görülmüştür. Uygulanan dozun %1'inden azı dışkı ile atılır. Alzheimer hastalarında, rivastigmin ve dekarbamile metabolitinin birikimi olmamaktadır.

Yaşlılar:

Rivastigminin biyoyararlanımı yaşlılarda, sağlıklı gençlere göre daha fazla olmasına karşın, 50-92 yaş arasındaki Alzheimer'lı hastalarda biyoyararlanımda yaşa göre bir değişiklik görülmemiştir.

Hepatik yetmezlik:

Rivastigminin, orta dereceli hepatik yetmezlikli hastalarda, sağlıklı gönüllülere göre, Cmax yaklaşık %60 ve AUC değerleri iki kattan daha yüksektir.

Renal Yetmezlik:

Sağlıklı deneklerle kıyaslandığında, orta dereceli renal yetmezlikli hastalarda rivastigminin Cmax ve AUC değerleri iki kattan daha fazladır. Bununla birlikte ileri düzeyde yetmezlikli hastalarda rivastigminin Cmax ve AUC değerlerinde bir farklılık yoktur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Tekrarlanan – doz toksisite

Sıçan, fare ve köpeklerde tekrarlayan doz toksisite çalışmaları, sadece artmış farmakolojik etki göstermektedir. Hedef organ toksisitesi gözlenmemiştir. Kullanılan hayvan modellerinin duyarlılığına bağlı olarak hayvan çalışmaları sonucunda, insanlar için güvenlik sınırları belirlenememiştir.

Üreme toksisitesi

Hayvanlarda, rivastigmin plasentayı geçmekte ve anne sütüne geçmektedir. Hamile tavşan ve sıçanlarda, teratojenik potansiyel bulunmamıştır.

Mutajenisite

In vitro ve in vivo çalışmalar, rivastigminin mutajenik olmadığını göstermektedir. İnsan periferik lenfositlerinde kromozomal aberasyon testinde normal dozun 10^4 katı dozda pozitif bulunmuştur. In vivo mikronükleus testi negatif bulunmuştur.

Karsinojenisite

Sıçan ve farelerde maksimum tolere edilen dozda karsinojenisite bulgusuna rastlanmamıştır. Vücut yüzey alanına göre normalize edildiğinde, rivastigmin ve metabolitleri, maksimum önerilen insan dozuna eşdeğer olsa da hayvanlarda ulaşılan dozun 6 katıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum benzoat

Sitrik asit monohidrat

Sodyum sitrat dihidrat

Kinolin sarısı CI 47005 (E-104)

Saflaştırılmış su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

Dondurulmamalıdır.

Şişe açıldıktan sonra 3 ay içinde tüketilmeyen miktar atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpa ve kapak ile kapatılmış Tip III amber renkli cam şişelerde 120 ml içerir.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Madde 4.2'ye bakınız.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

224/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-