

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİVASMİN 4.5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rivastigmin 4.5 mg (rivastigmin hidrojen tartarat şeklinde)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Gövde ve kapak kahverengi 2 no' lu sert jelatin kapsül içerisinde beyaz renkli homojen 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:

DİVASMİN'in çocuklarda kullanımına ilişkin veri bulunmadığından çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

DİVASMİN'in 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 DİVASMİN kullanımına devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Diğer kolinomimetikler gibi rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir. Parkinson hastalığına eşlik eden demansı bulunan ve rivastigmin 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.

DİVASMİN; diğer kolinomimetikler gibi, astım veya obstrüktif akciğer hastalığı anamnezi veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 bütiril 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, antidiyabetikler, santral etkili antihipertansifler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, 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):

DİVASMİN'i 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, rivastigminin güvenliliği insan gebeliğinde tasdik edilmemiştir ve DİVASMİN, 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/ fetüs 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; rivastigmin 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), izole raporlar dahil.

Enfeksiyonlar 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 pectoris, 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, özofajiyel 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.

Aşağıdaki advers etkiler Rivastigmin Patch ile gözlenmiştir:

Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay, deliryum.

Seyrek: Eritem, ürtiker, bül, alerjik dermatit.

Parkinson hastalığına eşlik eden demansı olan hastalarda 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 hastalar 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 \geq %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 yansıtırabilecek 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: N06D A03.

Alzheimer hastalığında olduğu gibi demanstaki patolojik değişiklikler, bazal ön beyinden serebral korteks ve hipokampüse uzanan kolinerjik nöronal yollarda olmaktadır. Bu yolların; dikkat, öğrenme ve hafıza ve diğer bilişsel işlemlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Karbamat tipi bir beyin-seçici asetil- ve butiril-kolinesteraz inhibitörü olan Rivastigminin, fonksiyonel açıdan bozulmamış kolinerjik nöronlardan salınan asetilkolinin yıkılmasını yavaşlatarak, kolinerjik nörotransmisyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları, rivastigminin korteks ve hipokampüste asetilkolini seçici olarak artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, DİVASMİN, 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 sürekli dir. BOS'da AChE ve BuChE'nin rivastigmin tarafından inhibe edilme derecesi ile Alzheimer hastalarında bilişsel performanstaki değişiklikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar bulunmuştur; ancak, hız, dikkat ve hafıza ile ilişkili testlerdeki iyileşme ile sadece BOS'da BuChE inhibisyonu arasında anlamlı ve sürekli bir korelasyon görülmüştür.

Alzheimer Demansı ile ilgili klinik çalışmalar

Rivastigminin Alzheimer hastalığının tedavisindeki etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Katılan hastalara, skor değerleri 10-24 arasında olan MMSE (mini-mental durum muayenesi) yapılmıştır. 1-4 mg/gün ve 6-12 mg/gün plasebo alan hastalar ve faz III çalışmaların toplanmış analizleriyle kıyaslanmış iki temel, 26 haftalık, çok merkezli çalışmadan elde edilen bulgular, rivastigminin bilişsel fonksiyonların ana alanlarında, genel işlevsellik ve günlük yaşam aktivitelerinde ve hastalığın şiddetinde anlamlı iyileşmelere yol açtığını kanıtlamıştır. Hem düşük hem de alçak doz aralıkları bilişsel fonksiyonlar, genel işlevsellik ve hastalığın şiddetine yarar sağlarken, yüksek doz aralığı ayrıca günlük yaşam aktivitelerine de yarar sağlamıştır.

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 yürütbilme 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. Rivastigmin'in 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 26 haftalık uzatma döneminde gösterilmiştir. Deneklerin MMSE (Mini-Mental State Examination) puanınının 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 ± 10.5	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	

¹Tedavinin ve ülkenin faktör; başlangıçtaki ADAS-Cog puanının kovaryans olarak yer aldığı ANCOVA

²Kolaylık 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. Rivastigmin'in 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. *In vitro* ve hayvanlarda yapılan çalışmalara göre majör sitokrom P450 enzimleri rivastigmin metabolizmasında minimal düzeyde rol oynar. Bu bilgilere uyumlu olarak insanlarda sitokrom P450 ile ilişkili ilaç etkileşmelerinin gözlenmediği bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Günde 2 kez 3 mg'lık dozlarda uygulandığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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 LD50 değerleri 5.6 mg baz/kg (erkekler) ve 13.8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır. Sıçanlarda oral LD50 değerleri 8.1 mg baz/kg (erkeklerde) ve 13.8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlar, fareler, köpekler 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. *In 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.

Reproduktif toksisite

Gebe sıçan ve tavşanlarla yapılan 2.3 mg baz/kg/gün doz seviyelerindeki oral çalışmalarda rivastigmin tarafından meydana gelen teratojenik bir belirti görülmemiştir. Aynı şekilde, rivastigminin 1.1 mg baz/kg/gün dozlarında verildiği sıçanlarda fertilitte, üreme performansı ya da rahim içi veya postnatal büyüme ve gelişme üzerinde advers etkiler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 101 ve Avicel pH 102)

Hidroksi propil metil selüloz

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172iii)

Kırmızı demir oksit (E172ii)

Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül PVC / Alüminyum folyo blister içerisinde 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

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.
Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok. No:3 D:2-3 06520,
Çankaya/ANKARA.

Tel : 0312 219 62 19 (pbx)

Faks: 0312 219 60 10

e-mail: info@genilac.com

8. RUHSAT NUMARASI: 242 / 26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10/05/2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİVASMİN 4.5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rivastigmin 4.5 mg (rivastigmin hidrojen tartarat şeklinde)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Gövde ve kapak kahverengi 2 no' lu sert jelatin kapsül içerisinde beyaz renkli homojen 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:

DİVASMİN'in çocuklarda kullanımına ilişkin veri bulunmadığından çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

DİVASMİN'in 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 DİVASMİN kullanımına devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Diğer kolinomimetikler gibi rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir. Parkinson hastalığına eşlik eden demansı bulunan ve rivastigmin 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.

DİVASMİN; diğer kolinomimetikler gibi, astım veya obstrüktif akciğer hastalığı anamnezi veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 bütiril 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, antidiyabetikler, santral etkili antihipertansifler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, 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):

DİVASMİN'i 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, rivastigminin güvenliliği insan gebeliğinde tasdik edilmemiştir ve DİVASMİN, 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/ fetüs 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; rivastigmin 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), izole raporlar dahil.

Enfeksiyonlar 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 pectoris, 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, özofajiyel 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.

Aşağıdaki advers etkiler Rivastigmin Patch ile gözlenmiştir:

Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay, deliryum.

Seyrek: Eritem, ürtiker, bül, alerjik dermatit.

Parkinson hastalığına eşlik eden demansı olan hastalarda 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 hastalar 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 \geq %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 yansıtırabilecek 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: N06D A03.

Alzheimer hastalığında olduğu gibi demanstaki patolojik değişiklikler, bazal ön beyinden serebral korteks ve hipokampüse uzanan kolinerjik nöronal yollarda olmaktadır. Bu yolların; dikkat, öğrenme ve hafıza ve diğer bilişsel işlemlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Karbamat tipi bir beyin-seçici asetil- ve butiril-kolinesteraz inhibitörü olan Rivastigminin, fonksiyonel açıdan bozulmamış kolinerjik nöronlardan salınan asetilkolinin yıkılmasını yavaşlatarak, kolinerjik nörotransmisyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları, rivastigminin korteks ve hipokampüste asetilkolini seçici olarak artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, DİVASMİN, 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 sürekli dir. BOS'da AChE ve BuChE'nin rivastigmin tarafından inhibe edilme derecesi ile Alzheimer hastalarında bilişsel performanstaki değişiklikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar bulunmuştur; ancak, hız, dikkat ve hafıza ile ilişkili testlerdeki iyileşme ile sadece BOS'da BuChE inhibisyonu arasında anlamlı ve sürekli bir korelasyon görülmüştür.

Alzheimer Demansı ile ilgili klinik çalışmalar

Rivastigminin Alzheimer hastalığının tedavisindeki etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Katılan hastalara, skor değerleri 10-24 arasında olan MMSE (mini-mental durum muayenesi) yapılmıştır. 1-4 mg/gün ve 6-12 mg/gün plasebo alan hastalar ve faz III çalışmaların toplanmış analizleriyle kıyaslanmış iki temel, 26 haftalık, çok merkezli çalışmadan elde edilen bulgular, rivastigminin bilişsel fonksiyonların ana alanlarında, genel işlevsellik ve günlük yaşam aktivitelerinde ve hastalığın şiddetinde anlamlı iyileşmelere yol açtığını kanıtlamıştır. Hem düşük hem de alçak doz aralıkları bilişsel fonksiyonlar, genel işlevsellik ve hastalığın şiddetine yarar sağlarken, yüksek doz aralığı ayrıca günlük yaşam aktivitelerine de yarar sağlamıştır.

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 yürütbilme 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. Rivastigmin'in 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 26 haftalık uzatma döneminde gösterilmiştir. Deneklerin MMSE (Mini-Mental State Examination) puanınının 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 ± 10.5	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	

¹Tedavinin ve ülkenin faktör; başlangıçtaki ADAS-Cog puanının kovaryans olarak yer aldığı ANCOVA

²Kolaylık 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. Rivastigmin'in 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. *In vitro* ve hayvanlarda yapılan çalışmalara göre majör sitokrom P450 enzimleri rivastigmin metabolizmasında minimal düzeyde rol oynar. Bu bilgilere uyumlu olarak insanlarda sitokrom P450 ile ilişkili ilaç etkileşmelerinin gözlenmediği bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Günde 2 kez 3 mg'lık dozlarda uygulandığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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 LD50 değerleri 5.6 mg baz/kg (erkekler) ve 13.8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır. Sıçanlarda oral LD50 değerleri 8.1 mg baz/kg (erkeklerde) ve 13.8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlar, fareler, köpekler 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. *In 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.

Reproduktif toksisite

Gebe sıçan ve tavşanlarla yapılan 2.3 mg baz/kg/gün doz seviyelerindeki oral çalışmalarda rivastigmin tarafından meydana gelen teratojenik bir belirti görülmemiştir. Aynı şekilde, rivastigminin 1.1 mg baz/kg/gün dozlarında verildiği sıçanlarda fertilitte, üreme performansı ya da rahim içi veya postnatal büyüme ve gelişme üzerinde advers etkiler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 101 ve Avicel pH 102)

Hidroksi propil metil selüloz

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172iii)

Kırmızı demir oksit (E172ii)

Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül PVC / Alüminyum folyo blister içerisinde 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

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.
Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok. No:3 D:2-3 06520,
Çankaya/ANKARA.

Tel : 0312 219 62 19 (pbx)

Faks: 0312 219 60 10

e-mail: info@genilac.com

8. RUHSAT NUMARASI: 242 / 26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10/05/2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ