

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALZELON 1.5 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Rivastigmin hidrojen tartarat ..... 2.4 mg (1.5 mg rivastigmine eşdeğer)

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Başlangıç dozu: Günde 2 defa 1.5 mg'dır. Kolinergik 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 mg'a yükseltilebilir. Dozun daha sonra günde 2 defa 4.5 ve 6 mg'a 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 kaldıracaktır. Advers etkiler devam ederse günlük doz, iyi tolere edilmiş bir önceki doza indirilmelidir.

İdame dozu: Günde 2 defa 3-6 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 mg'dır.

Tedaviye tekrar başlanması:

İstenmeyen etkilerin insidansı ve şiddeti, kullanılan dozlar yükseldiğinde genellikle artar. Tedaviye üç 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 alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hafiften ortaya değişen derecede böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diğer yandan, orta şiddette böbrek ve hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliklerinde artmış maruziyet nedeniyle bireysel tolerabiliteye göre yapılan doz titrasyonu önerileri yakından takip edilmelidir; çünkü klinik açıdan anlamlı böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalar daha fazla doza bağlı advers olaylar yaşayabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir; bununla birlikte ALZELON kapsülleri hastaların yakından takip edilmesi koşuluyla bu hasta popülasyonunda kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler ve Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Rivastigmine, diğer karbamat türevlerine veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda,
- Rivastigmin transdermal flaster ile alerjik kontakt dermatiti düşündüren uygulama bölgesi reaksiyonlarına ilişkin öykü (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) bulunması durumunda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

İstemeyen yan etkilerin oranı ve şiddeti genellikle yüksek doza bağlı olarak artar. Tedaviye, her zaman günde 2 defa 1.5 mg dozla başlanmalıdır ve doz, hastanın idame dozuna ayarlanmalıdır. Eğer tedaviye 3 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: Doz artırımından kısa bir süre sonra advers reaksiyonlar gözlenmiştir (örn. Alzheimer demansı olan hastalarda hipertansiyon ve halüsinasyonlar ve Parkinson hastalığına bağlı demansı olan hastalarda ekstrapiramidal semptomlarda kötüleşme, özellikle tremor). Bunlar bir doz titrasyonuna cevap verebilir. Diğer olgularda rivastigmin tedavisi kesilmiştir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Tedavi başlatıldığında ve/veya doz arttırıldığında mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal hastalıklar meydana gelebilir. Bu yan etkiler genellikle kadınlarda görülür. Bunlar doz azaltımına yanıt verebilir. Diğer durumlarda ALZELON kullanımı bırakılır. Uzun süreli kusma ya da ishalden kaynaklanan dehidrasyon semptomları sergileyen hastalar, durumun hızlı bir şekilde tespit edilip iv sıvılar ve doz azaltımı ya da ilacın kesilmesi yoluyla kontrol altına alınabilir. Dehidrasyon ciddi sonuçlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Alzheimer hastaları rivastigmin de dahil olmak üzere kolinesteraz inhibitörleri alırken kilo kaybedebilir. Hastanın kilosu ALZELON ile tedavi sırasında takip edilmelidir.

Rivastigmin tedavisi ile ilişkili şiddetli kusma durumunda bölüm 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli'nde önerildiği şekilde uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. Bazı şiddetli kusma olguları özofagus yırtılması ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu tür olayların özellikle doz artırımlarından sonra veya yüksek rivastigmin dozlarından sonra ortaya çıktığı görülmüştür.

Rivastigmin bradikardiye neden olabilir, bu da özellikle risk faktörleri olan hastalarda torsade de pointes gelişimi açısından risk faktörü oluşturur. Kompanse olmayan kalp yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş miyokart enfarktüsü, hipokalemi veya hipomagnezemi eğilimi ya da QT uzaması ve/veya torsades de pointes neden olduğu bilinen tıbbi ürünleri eşzamanlı olarak kullananlar gibi torsades de pointes geliştirme açısından daha yüksek risk altında olan hastalarda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hasta sinüs sendromu veya iletim kusurları (sino-atrial blok, atrio-ventriküler blok) bulunan hastalarda rivastigmin tedavisi sırasında, diğer kolinomimetiklerin kullanımında olduğu gibi dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Rivastigmin, diğer kolinerjikler gibi, mide asidi salgısının artmasına yol açabilir ve idrar obstrüksiyonu ve nöbetlerini alevlendirebilir. Bu durumların gelişmesine elverişli hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunması gerekir.

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

Kolinomimetikler üriner obstrüksiyon ve nöbetleri indükleyebilir veya kötüleştirebilir. Bu tür hastalıklara eğilimi olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Diğer kolinomimetikler gibi rivastigmin de ekstrapiramidal semptomları şiddetlendirebilir veya başlatabilir. Parkinson hastalığına eşlik eden demansı bulunan ve rivastigmin kapsüller ve solüsyonla tedavi edilmiş olan hastalarda, başta tremor olmak üzere Parkinson semptomlarında (bradikinezi, diskinezi, anormal yürüme dahil) kötüleşme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu olaylar bazı durumlarda rivastigmin tedavisinin kesilmesine yol açmıştır (örn. tremora bağlı tedaviden ayrılma oranı rivastigmin için %1.7 karşısında plasebo için %0). Bu advers reaksiyonlar için klinik izlem önerilmektedir.

Uygulama yolundan (oral, transdermal) bağımsız olarak rivastigmin uygulandığında alerjik dermatit (yaygın) yaşayan hastalara ilişkin nadir pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır. Bu durumlarda tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Hastalar ve bakıcılarına uygun şekilde talimat verilmelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Klinik açıdan anlamlı böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalar daha fazla advers olay yaşayabilir. Bireysel tolerabiliteye göre yapılan doz titrasyonu önerileri yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir; bununla birlikte ALZELON, hastaların yakından takip edilmesi koşuluyla bu hasta popülasyonunda kullanılabilir.

Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalar daha fazla advers olay yaşayabilir ve advers olaylar nedeniyle çalışmayı bırakma olasılıkları daha yüksektir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Rivastigmin, başlıca esterazlarla hidroliz yoluyla metabolize edilir. Sitokrom P450 izoenzimleri aracılığıyla gerçekleşen metabolizma minör derecededir. Bu nedenle, bu enzimler tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile farmakokinetik etkileşimler beklenmez.

Çeşitli beta-blokörlerin (atenolol dahil) rivastigmin ile kombine kullanımı sırasında bradikardiye (senkopa neden olabilir) yol açan aditif etkiler bildirilmiştir. Kardiyovasküler beta-blokörlerin daha büyük bir risk oluşturmaları beklenmektedir; fakat diğer beta-blokörleri kullanan hastalardan da alınan raporlar bulunmaktadır. Dolayısıyla, rivastigmin beta-blokörlerle ve aynı zamanda diğer bradikardi ajanlarıyla (örn. sınıf III anti-aritmik ajanlar, kalsiyum kanalı antagonistleri, digitalis glikozidi, pilokarpin) kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Bradikardi, torsades de pointes oluşumunda bir risk faktörü oluşturduğundan, rivastigminin antipsikotikler, yani bazı fenotiyazinler (klorpromazin, levomepromazin), benzamidler (sülpirid, sültopirid, amisülpirid, tiyapirid, veralipirid), pimozyd, haloperidol, droperidol, sisapirid, sitalopram, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin ve moksifloksasin gibi torsades de pointesi indükleyen tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Klinik takip (EKG) gerekli olabilir.

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 etki gözlenmemiştir.

Rivastigminin; antiasitler, antiemetikler, antidiabetikler, santral etkili antihipertansifler, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, inotropik ilaçlar, antianjinaller, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, östrojenler, analjezikler, benzodiazepinler ve antihistaminikler gibi yaygın biçimde reçete edilen ilaçlarla birlikte kullanılması rivastigmin kinetiklerinde bir başkalaşım ya da klinik ile ilgili istenmeyen etkilerde artış ile ilişkili değildir.

Rivastigmin, farmakodinamik ve olası aditif etkiler göz önünde tutularak, diğer kolinomimetik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Rivastigmin antikolinergik ilaçların aktivitesini olumsuz etkileyebilir (örn. oksibütinin, tolterodin).

Bir kolinesteraz inhibitörü olması nedeniyle rivastigmin, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşetici ilaçların etkilerini artırabilir. Anestetik ajanlar seçilirken dikkatli olunmalıdır. Gerekli takdirde olası doz ayarlamaları veya tedavinin geçici olarak durdurulması düşünülebilir.

Rivastigminin metabolizmasına göre, diğer tıbbi ürünlerle metabolik etkileşimlerin olası olmadığı görülmektedir. Ancak rivastigmin, diğer maddelerin butirilkolinesteraz aracılı metabolizmasını inhibe edebilir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

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

### **Gebelik dönemi**

Hayvan çalışmalarında, rivastigminin teratojenik etkisi bulunmamıştır. Ancak, rivastigminin güvenliliği insan gebeliğinde tasdik edilmemiştir ve ALZELON, gebe kadınlara yalnızca eğer tedaviden sağlanacak yarar fetüs üzerindeki potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır. Sıçanlarda yapılan postnatal çalışmalarda gestasyon zamanında artış gözlenmiştir.

### **Laktasyon dönemi**

Hayvanlarda rivastigmin ve/veya metabolitlerin süte geçtiği görülmüştür. Rivastigminin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, emziren kadınlar, rivastigmin kullanmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçanlarda ve tavşanlarda rivastigmin kullanımında, maternal toksisiteyle ilişkili dozlar dışında, fertilite veya embriyo/fetus gelişmesi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Alzheimer hastalığı, araç kullanma performansında kademeli bir bozulmaya neden olabilir ve makine kullanma yeteneğini bozabilir. Rivastigmin, temelde tedaviye başlama ve doz artırma aşamasında baş dönmesini ve uykululuk halini tetikleyebilir. Bu nedenle, demans bulunan ve rivastigmin ile tedavi edilen hastalarda, araç kullanmayı sürdürebilme ve karmaşık makineleri idare edebilme yeteneği, tedaviyi uygulayan hekim tarafından rutin olarak değerlendirilmelidir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

En çok bildirilen istenmeyen ilaç etkileri, gastrointestinal kanalda gelişir ve özellikle doz titrasyonu sırasında bulantı (%38) ve kusma (%23) görülebilir. Klinik çalışmalar sırasında kadın hastaların, gastrointestinal advers ilaç reaksiyonları ve kilo kaybı açısından, erkek hastalara kıyasla daha duyarlı oldukları dikkati çekmiştir.

Aşağıda listelenen advers olaylar; 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 ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 1:** Aşağıda listelenmiş olan istenmeyen etkiler rivastigmin ile tedavi edilen Alzheimer Demansı olan hastalarda gözlenen istenmeyen etkilerdir.

#### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

Çok seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Anoreksi  
Yaygın: İştah azalması  
Bilinmiyor: Dehidrasyon

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Ajitasyon, konfüzyon, anksiyete, kabus görme  
Yaygın olmayan: Uykusuzluk, depresyon  
Çok seyrek: Halüsinasyonlar  
Bilinmiyor: Saldırganlık, huzursuzluk

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş dönmesi  
Yaygın: Baş ağrısı, somnolans, tremor  
Yaygın olmayan: Senkop  
Seyrek: Nöbetler  
Çok seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar (Parkinson hastalığının kötüleşmesi dahil)

#### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Angina pectoris  
Çok seyrek: Kardiyak aritmi (örn:bradikardi, atriyo-ventriküler blok, atriyal fibrilasyon ve taşikardi)  
Bilinmiyor: Hasta sinüs sendromu

#### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Hipertansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma, ishal  
Yaygın: Karın ağrısı ve dispepsi  
Seyrek: Mide ve duodenum ülserleri  
Çok seyrek: Gastrointestinal kanama, pankreatit  
Bilinmiyor: Özofajiyal çatlağa eşlik eden şiddetli kusma

**Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Bilinmiyor:

Hepatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın:

Hiperhidrozis

Seyrek:

Deri döküntüsü

Bilinmiyor:

Pruritus, alerjik dermatit (yaygın)

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın:

Bitkinlik ve asteni, kırıklık

Yaygın olmayan:

Düşmek

**Araştırmalar**

Yaygın:

Kilo kaybı

**Tablo 2:** Aşağıda listelenmiş olan istenmeyen etkiler rivastigmin ile tedavi edilen Parkinson Demansı olan hastalarda gözlenen istenmeyen etkilerdir.

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın:

İştah azalması, dehidrasyon

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın:

Uykusuzluk, anksiyete, huzursuzluk, depresyon, halüsinasyonlar

Bilinmiyor:

Agresyon

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın:

Tremor

Yaygın:

Baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı, Parkinson hastalığının kötüleşmesi, bradikinezi, diskinezi, hipokinezi, kas rijiditesi

Yaygın olmayan:

Distoni

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın:

Bradikardi

Yaygın olmayan:

Atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler blok

Bilinmiyor:

Hasta sinüs sendromu

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın:

Hipertansiyon

Yaygın olmayan:

Hipotansiyon

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın:

Bulantı, kusma,

Yaygın:

Karın ağrısı ve dispepsi, ishal, aşırı salya salgısı

**Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor:

Hepatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın:

Hiperhidrozis

Yaygın olmayan:

Alerjik dermatit (yaygın)

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın:

Düşmek

Yaygın:

Yorgunluk ve asteni, yürüme güçlüğü, Parkinson yürüyüşü

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

Tablo, Parkinson hastalığı ile ilişkili demansı olan hastalarda rivastigmin ile yapılan spesifik 24 haftalık klinik çalışmada görülen advers ilaç reaksiyonlarını ve Parkinson hastalığının kötüye gidiyor olmasını temsil etmesi olası, önceden belirlenmiş olayların geliştiği hastaların sayılarını ve yüzdelerini vermektedir.

**Tablo 3**

| <b>Parkinson hastalığına eşlik eden demans vakalarında önceden belirlenen ve Parkinson hastalığının kötüleşmesini yansıtır olabilecek advers olaylar</b> | <b>Rivastigmin n (%)</b> | <b>Plasebo n (%)</b> |
|--|--------------------------|----------------------|
| 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 (kötüleştmesi)   | 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                    |



#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### Belirtiler:

Kaza sonucu gelişen hemen tüm doz aşımı vakalarına, herhangi bir klinik belirti ya da semptom eşlik etmemiştir. Bu hastaların neredeyse tümü, doz aşımından 24 saat sonra rivastigmin tedavisine devam etmişlerdir.

Orta şiddetteki zehirlenmelerle birlikte gözlenen miyozis, sıcak basması, sindirim bozuklukları (karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare dahil), bradikardi, bronkospazm ve artmış bronşiyal sekresyonlar, hiperhidrozis, istemsiz ürinyasyon ve/veya defekasyon, lakrimasyon, hipotansiyon ve tükürük hipersekresyonu gibi muskarinik semptomların görüldüğü kolinerjik toksisite bildirilmiştir.

Daha şiddetli olgularda, kas güçsüzlüğü, fasikülasyon, nöbetler ve ölümle sonuçlanabilen solunum arresti gibi nikotinik etkiler gelişebilir.

Ayrıca, pazarlama sonrası deneyimde, sersemlik hissi, tremor, baş ağrısı, somnolans, konfüzyonel durum, hipertansiyon, halüsinasyonlar ve malez olguları görülmüştür.

##### Tedavi:

Rivastigminin plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat ve asetilkolinesterazın inhibisyonunun süresi yaklaşık 9 saat olduğundan; asemptomatik doz aşımında, sonraki 24 saat içerisinde hastaya başka bir rivastigmin dozunun verilmemesi önerilir. Şiddetli bulantı ve kusmaların eşlik ettiği doz aşımında, antiemetiklerin kullanılması düşünülmelidir. Diğer advers olaylarda gereken semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Yoğun doz aşımında atropin kullanılabilir. Bunun için önerilen intravenöz atropin sülfat başlangıç dozu, 0.03 mg/kg'dır; daha sonraki dozlar, klinik cevaba göre ayarlanır. Antidot olarak skopolamin kullanılması önerilmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Beyne selektif kolinesteraz inhibitörü

ATC kodu: N06DA03

Alzheimer hastalığında olduğu gibi demanstaki patolojik değişiklikler, bazal ön beyinden serebral korteks ve hipokampüse uzanan kolinerjik nöronal yollarda olmaktadır. Bu yolların; dikkat, öğrenme, hafıza ve diğer bilişsel işlemlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Karbamat tipi bir beyne selektif asetil- ve butiril-kolinesteraz inhibitörü olan Rivastigminin, fonksiyonel açıdan bozulmamış kolinerjik nöronlardan salınan asetilkolinin yıkılmasını yavaşlatarak, kolinerjik nörotransmisyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları, rivastigminin korteks ve hipokampüste asetilkolini seçici olarak artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, ALZELON, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ile bağlantılı kolinerjik aracılı bilişsel bozulma üzerine iyileştirici etkiye sahip olabilir. Buna ek olarak, kolinesteraz

inhibisyonunun, Alzheimer hastalığındaki başlıca patolojik özellikler olan amiloidojenik beta-amiloid-prekürsör protein (APP) parçacıklarının oluşumunu ve böylece amiloid plak oluşumunu yavaşlatabileceğine dair kanıtlar vardır.

Rivastigmin, hedef enzimleriyle, kovalent bağlı bir kompleks 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'ta butirilkolinesteraz aktivitesi (BuChE) geçici olarak inhibe olur ve 3.6 saat sonra başlangıçtan farkı kalmaz. Alzheimer (AH) hastalarında, BOS'ta AChE'nin rivastigmin tarafından inhibe edilmesi, test edilmiş en yüksek doz olan günde iki kez 6 mg'a kadar doza bağımlıdır. Alzheimer hastalarında BOS'ta BuChE aktivitesinin rivastigmin tarafından inhibe edilmesi, günde iki kez 6 mg verilmesinden sonra başlangıçtan fark %60 olacak şekilde AChE'ye benzerlik gösterir. Rivastigminin BOS'ta AChE ve BuChE aktivitesi üzerine etkisi, çalışılmış en uzun süre olan 12 aylık kullanımdan sonra sürekli dir. BOS'ta 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'ta BuChE inhibisyonu arasında anlamlı ve sürekli bir korelasyon görülmüştür.

### **Alzheimer demansı ile ilgili klinik çalışmalar**

Rivastigminin etkililiği, 6 aylık tedavi dönemleri sırasında periyodik aralıklarla değerlendirilmiş olan üç bağımsız, alana spesifik değerlendirme aracı kullanılarak ortaya koyulmuştur. Bunlar ADAS-Cog (Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği – Bilişsel alt ölçek: performans tabanlı bir biliş ölçütü), CIBIC-Plus (Klinisyenin Görüşme Tabanlı Değişim İzlenimi; bakımdan sorumlu kişinin verdiği bilgilerin de dahil edildiği hekim tarafından gerçekleştirilen kapsamlı ve global hasta değerlendirmesi) ve PDS (Progresif Kötüleşme Ölçeği; bakımdan sorumlu kişinin kişisel hijyen, beslenme, giyinme, alışveriş gibi ev işleri, çevreye uyum sağlama becerisi ve ayrıca maddi konular ile ilgili aktiviteler vb. günlük hayat aktiviteleri değerlendirmesi) ölçeklerini içermiştir.

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.

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. Rivastigminin bu ölçümlerdeki etkileri (örneğin, 26. haftada ADAS-Cog'un 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.

**Tablo 4**

|  | <b>Klinik olarak anlamlı yanıtı olan hastalar (%)</b> |                          |  |                          |
|--|---|--------------------------|--|--------------------------|
|  | <b>Tedavi amaçlı</b>                                  |                          | <b>İleri taşınan son gözlem</b>          |                          |
| <b>Yanıt ölçeği</b>  | <b>Rivastigmin<br/>6–12 mg<br/>N=473</b>              | <b>Plasebo<br/>N=472</b> | <b>Rivastigmin<br/>6–12 mg<br/>N=379</b> | <b>Plasebo<br/>N=444</b> |
| ADAS-Cog: en az 4 puanlık düzelme  | 21***   | 12                       | 25***                                    | 12                       |
| CIBIC-Plus: düzelme  | 29***   | 18                       | 32***                                    | 19                       |
| PDS: en az %10 düzelme   | 26***   | 17                       | 30***                                    | 18                       |
| CIBIC-Plus ve PDS'de kötüleşme olmadan ADAS-Cog'da en az 4 puanlık düzelme | 10*   | 6                        | 12**                                     | 6                        |

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

#### **Parkinson hastalığına eşlik eden demansta yapılan klinik çalışmalar**

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

24. haftanın sonunda rivastigmin ADAS-Cog ve ADSC-CIGC ölçeklerinde plaseboyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı etkili bulunmuştur.

**Tablo 5**

| <b>Parkinson hastalığı ile ilişkili demans</b>   | <b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>                        | <b>ADAS-Cog Plasebo</b>           | <b>ADCS-CGIC Rivastigmin</b>           | <b>ADCS-CGIC Plasebo</b> |
|--|--|-----------------------------------|--|--------------------------|
| <b>ITT + RDO popülasyonu</b>   | (n=329)  | (n=161)                           | (n=329)                                | (n=165)                  |
| Ortalama başlangıç $\pm$ SS 24 haftada ortalama değişiklik $\pm$ SS Düzeltilmiş tedavi farkı | 23.8 $\pm$ 10.2<br><b>2.1 <math>\pm</math> 8.2</b> | 24.3 $\pm$ 10.5<br>-0.7 $\pm$ 7.5 | n/a<br><b>3.8 <math>\pm</math> 1.4</b> | n/a<br>4.3 $\pm$ 1.5     |
| plasebo karşısında p değeri  | 2.88 <sup>1</sup><br><0.001 <sup>1</sup>           |                                   | n/a<br>0.007 <sup>2</sup>              |                          |
| <b>ITT - LOCF popülasyonu</b>  | (n=287)  | (n=154)                           | (n=289)                                | (n=158)                  |
| Ortalama başlangıç $\pm$ SS 24 haftada ortalama değişiklik $\pm$ SS Düzeltilmiş tedavi farkı | 24.0 $\pm$ 10.3<br><b>2.5 <math>\pm</math> 8.4</b> | 24.5 $\pm$ 10.6<br>-0.8 $\pm$ 7.5 | n/a<br><b>3.7 <math>\pm</math> 1.4</b> | n/a<br>4.3 $\pm$ 1.5     |
| plasebo karşısında p değeri  | 3.54 <sup>1</sup><br><0.001 <sup>1</sup>           |                                   | n/a<br><0.001 <sup>2</sup>             |                          |

<sup>1</sup> Faktör olarak tedavi ve ülke, eşdeğişken olarak başlangıçtaki ADAS-Cog alınarak ANCOVA'ya dayalıdır. Pozitif değişiklik düzelmeyi gösterir

<sup>2</sup> Ortalama veriler kolaylık sağlaması için gösterilmektedir, kategorik analiz van Elteren testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

ITT: Tedavi amaçlı; RDO: Çalışmadan ayrılanların kurtarılmış verileri; LOCF: İleri taşınan son gözlem

Tüm çalışma gruplarında tedavi etkisi gözlemlenmiş olsa da, veriler Parkinson hastalığına eşlik eden hafif demans hastalarının alt gruplarında plasebo ile daha geniş tedavi sonuçları gözlenmiştir. Benzer şekilde görsel halüsinasyona sahip hastalarda daha fazla tedavi etkisi gözlenmiştir.

**Tablo 6**

| <b>Parkinson hastalığı ile ilişkili demans</b>   | <b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>                             | <b>ADAS-Cog Plasebo</b>   | <b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>                     | <b>ADAS-Cog Plasebo</b>  |
|--|---|---------------------------|---|--------------------------|
|  | <b>Görsel halüsinasyonları olan hastalar</b>            |                           | <b>Görsel halüsinasyonları olmayan hastalar</b> |                          |
| <b>ITT + RDO popülasyonu</b>   | (n=107)   | (n=60)                    | (n=220)   | (n=101)                  |
| Ortalama başlangıç ± SS<br>24 haftada ortalama değişiklik ± SS<br>Düzeltilmiş tedavi farkı | 25.4 ± 9.9<br><b>1.0 ± 9.2</b>                          | 27.4± 10.4<br>-2.1 ± 8.3  | 23.1±10.4<br><b>2.6± 7.6</b>                    | 22.5±10.1<br>0.1 ± 6.9   |
| plasebo karşısında p değeri  | 4.27 <sup>1</sup><br>0.002 <sup>1</sup>                 |                           | 2.09 <sup>1</sup><br>0.015 <sup>2</sup>         |                          |
|  | <b>Orta dereceli demansı olan hastalar (MMSE 10-17)</b> |                           | <b>Hafif demansı olan hastalar (MMSE 18-24)</b> |                          |
| <b>ITT + RDO popülasyonu</b>   | (n=87)  | (n=44)                    | (n=237)   | (n=115)                  |
| Ortalama başlangıç ± SS<br>24 haftada ortalama değişiklik ± SS<br>Düzeltilmiş tedavi farkı | 32.6 ± 10.4<br><b>2.6 ± 9.4</b>                         | 33.7 ± 10.3<br>-1.8 ± 7.2 | 20.6 ± 7.9<br><b>1.9 ± 7.7</b>                  | 20.7 ± 7.9<br>-0.2 ± 7.5 |
| plasebo karşısında p değeri  | 4.73 <sup>1</sup><br>0.002 <sup>1</sup>                 |                           | 2.14 <sup>1</sup><br>0.010 <sup>1</sup>         |                          |

<sup>1</sup> Faktör olarak tedavi ve ülke, eşdeğişken olarak başlangıçtaki ADAS-Cog alınarak ANCOVA'ya dayalıdır. Pozitif değişiklik düzelmeyi gösterir  
ITT: Tedavi amaçlı; RDO: Çalışmadan ayrılanların kurtarılmış verileri

## 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 mg'lık bir dozu izleyen mutlak biyoyararlanım oranı, yaklaşık  $36 \pm 13$ 'tür. Rivastigmin kapsüllerinin besinlerle birlikte alınması, emilimini ( $t_{maks}$ ) 90 dakika geciktirir,  $C_{maks}$  değerini düşürür ve EAA (Eğri altındaki alan) değerini yaklaşık %30 artırır.

#### Dağılım:

Rivastigmin, plazma proteinlerine düşük oranda (yaklaşık %40) bağlanır. Rivastigmin kan ve plazma arasında eşit olarak dağılmaktadır; 1 ila 400 ng/ml aralıktaki konsantrasyonlarda kan-plazma bölünme oranı 0.9'dur. Kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçmekte ve pik konsantrasyonlara 1 ila 4 saat içinde ulaşmaktadır; serebrospinal sıvı-plazma EAA oranı % 40'tır. Rivastigmin IV doz uygulamasından sonra 1.8-2.7 L/kg'lık bir dağılım hacmine sahiptir.

#### 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* çalışmalara dayalı olarak, aşağıdaki sitokrom izoenzimleri yoluyla metabolize edilen tıbbi ürünlerle farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ya da CYP2B6. Hayvanlarda yapılan çalışmalara göre majör sitokrom P450 enzimleri rivastigmin metabolizmasında minimal düzeyde rol oynar. Bu bilgilere uyumlu olarak insanlarda sitokrom P450 ile ilişkili ilaç etkileşmelerinin gözlenmediği bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

#### Eliminasyon:

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

Bir popülasyon farmakokinetiği analizi, Alzheimer hastalığı olan hastalarda nikotin kullanımının 12 mg/gün'e kadar rivastigmin oral kapsül dozlarını takiben rivastigminin oral klirensini %23 artırdığını göstermiştir (sigara kullananlar n=75; sigara kullanmayanlar n=549).

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği:

3 mg'lık tek bir oral doz olarak verildiğinde rivastigminin plazma düzeylerinin, şiddetli böbrek yetmezliği (n=10, glomerular filtrasyon hızı (GFR) < 10 ml/dk) olan hastalar ve kontrol gönüllüleri (n=10, GFR ≥ 60 ml/dk) arasında anlamlı oranda farklılık göstermediği bildirilmiştir. Rivastigmin klirensi hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde sırasıyla 4.8 L/dk ve 6.9 L/dk'dır. Diğer yandan orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda (n=8, GFR=10-50 ml/dk) rivastigminin pik plazma konsantrasyonları yaklaşık 2.5 kat artmış ve dekarbamilate fenolik metabolitin genel plazma düzeyleri (EAA) yaklaşık %50 yükselmiştir. Rivastigminin klirensi 1.7 L/dk'dır. Şiddetli ve orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalar arasındaki bu farklılığın nedeni açık değildir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### Karaciğer yetmezliği:

Oral uygulamadan sonra sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde rivastigminin  $C_{maks}$  değeri yaklaşık %60 daha yüksek ve EAA değeri de 2 kattan fazla olarak belirlenmiştir. Tek bir 3 mg ya da birden fazla 6 mg günde iki kere dozlarını takiben, rivastigminin ortalama oral klirensi sağlıklı gönüllülerle (n=10) karşılaştırıldığında hafif (n=7, Child-Pugh skoru 5-6) ve orta (n=3, Child-Pugh skoru 7-9) şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (n=10), biyopsi ile kanıtlanmış) yaklaşık %60-65 daha düşük olmuştur. Bu farmakokinetik değişikliklerin advers etkilerin insidansı ya da şiddeti üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili farmakokinetik veri mevcut değildir.

### Geriatrik popülasyon:

Yaşın 1 ve 2.5 mg oral rivastigminin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, 1 mg dozdan sonra rivastigminin plazma konsantrasyonlarının genç gönüllülerle karşılaştırıldığında (n=24, 19-40 yaşları arasında) yaşlılarda (n=24, 61-71 yaşları arasında) daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu farklılık daha yüksek dozda (2.5 mg) daha belirgin hale gelmiştir; bu durumda rivastigmin plazma konsantrasyonları genç gönüllülere göre yaşlılarda %30 daha yüksek olmuştur. Dekarbamilate fenolik metabolitin plazma düzeyleri yaştan dikkate değer oranda etkilenmemiştir.

Yaşları 50-92 arasında değişen Alzheimer hastalarındaki çalışmalar, rivastigmin biyoyararlanımının yaşla değişmediğini göstermiştir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

### **Akut toksisite**

Farelerde oral LD<sub>50</sub> değerleri 5.6 mg baz/kg (erkekler) ve 13.8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır. Sıçanlarda oral LD<sub>50</sub> değerleri 8.1 mg baz/kg (erkeklerde) ve 13.8 mg baz/kg (dişilerde) olarak hesaplanmıştır.

### **Tekrarlanan doz toksisitesi**

Sıçanlar, fareler, köpekler, minipig ve maymunlarda yapılan çalışmalar (maksimum dozlar sırasıyla 3.8, 6.3, 2.5 ve 6.3 mg baz/kg/gün) periferik ve merkezi sinir sistemlerinin kolinerjik stimülasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Rivastigminin tolerabilitesi, köpekler en hassas

tür olmak üzere türler arasında değişiklik göstermiştir. Hiçbir türde organ toksisitesi ya da klinik patoloji değişiklikleri gözlenmemiş olsa da gastrointestinal etkiler köpeklerde belirgindir.

### **Mutajenisite**

Rivastigmin, *in vitro* gen mutasyonu ve birincil DNA hasarı için yapılan 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* mikronükleus test değerlendirmesinde kromozomal hasar testlerinde klastojenik aktiviteye dair bir kanıt görülemediğinden *in vitro* bulgularda hatalı pozitif gözlemler olması olasıdır. Ana metabolit NAP226-90, genotoksik bir potansiyel göstermemiştir.

### **Karsinojenisite**

Fareler üzerinde yapılan oral ve topikal çalışmalarda ve sıçanlar üzerinde yapılan oral çalışmada maksimum tolere edilebilen dozda karsinojenisite kanıtına rastlanmamıştır. Rivastigmin ve onun ana metabolitine maruziyet en yüksek dozlarda rivastigmin kapsülleri ile gözlenen insan maruziyetine neredeyse eşdeğer olmuştur.

### **Reprodüktif toksisite**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

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

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda PVC/PE/PVDC-Al folyo blisterlerde 28 kapsül halinde sunulmaktadır.



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

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.  
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok. No: 10 Kule: 2 Kat: 24  
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul  
Tel: 0212 337 38 00

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

226/42

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12.10.2010  
Ruhsat yenileme tarihi: -

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

...