

1. IME ZDRAVILA

Exelon 1,5 mg trde kapsule
Exelon 3,0 mg trde kapsule
Exelon 4,5 mg trde kapsule
Exelon 6,0 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Exelon 1,5 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina.

Exelon 3,0 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 3,0 mg rivastigmina.

Exelon 4,5 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 4,5 mg rivastigmina.

Exelon 6,0 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 6,0 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Exelon 1,5 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rumenim pokrovčkom in rumenim telesom kapsule z rdečim napisom "EXELON 1,5 mg".

Exelon 3,0 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z oranžnim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule z rdečim napisom "EXELON 3 mg".

Exelon 4,5 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rdečim pokrovčkom in rdečim telesom kapsule z belim napisom "EXELON 4,5 mg".

Exelon 6,0 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rdečim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule z rdečim napisom "EXELON 6 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.
Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo redno spremljal bolnikovo jemanje zdravila.

Odmerjanje

Rivastigmin mora bolnik jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom. Kapsule mora pogoltniti cele.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, lahko odmerek povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga je bolnik poprej še dobro prenašal, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za dosego največjega zdravilnega učinka moramo bolnike vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od njega terapevtske koristi. Zato moramo klinično koristnost rivastigmina redno ponovno ocenjevati, posebno pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, ki so manjši od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih vzdrževalnega odmerka slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Prekinitev tudi pretehtamo, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Vendar pa so boljši terapevtski učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso proučevali v preskušanjih, kontroliranih s placebom, daljših od 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Posebne skupine

Okvare ledvic in jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število od odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili, bolniki iz te populacije lahko kljub temu uporabljajo zdravilo Exelon v obliki kapsul, vendar jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Exelon ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirane oblike) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titriranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco in poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). Le-ti se utegnejo odzvati na

zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravilo Exelon ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo. Hujšanje pri teh bolnikih povezujejo z zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo spremljati bolnikovo telesno maso.

V primeru hudega bruhanja v povezavi z zdravljenjem z rivastigminom je treba ustrezno prilagoditi odmerke, kot je priporočeno v poglavju 4.2. V nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali uporabi velikih odmerkov rivastigmina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z določenimi zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom, lahko pride do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QT, z družinsko anamnezo te motnje ali s povečanim tveganjem za torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sporožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinusni blok, atriioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je potrebna previdnost.

Pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je potrebna previdnost.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, nagnjenih k takim boleznim, je potrebna previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s težko demenco pri Alzheimerjevi bolezni ali v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (na primer starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato uporaba pri teh skupinah bolnikov ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči poslabšanje ali pojav ekstrapiramidnih simptomov. Pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) in povečano pojavnost in intenzivnost tremorja (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so v nekaterih primerih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. z rivastigminom 1,7 % prekinitev zaradi tremorja v primerjavi z 0 % pri placebo). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Exelon v tej populaciji bolnikov lahko uporabi in potrebno je natančno spremljanje.

Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil (na primer oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo podaljšanje intervala QT ali *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimoizid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

Med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Na voljo ni kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči vrtoglavost in somnolenco, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. Bolnice v kliničnih študijah so bile dovzetnejše za gastrointestinalne neželene učinke in za hujšanje kot bolniki.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z zdravilom Exelon.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo redki	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	anoreksija
pogosti	zmanjšan apetit
pogostnost neznana	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	nočne more
pogosti	agitiranost
pogosti	zmedenost
pogosti	tesnoba
občasni	nespečnost
občasni	depresija
zelo redki	halucinacije
pogostnost neznana	agresivnost, nemir
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	vrtoglavost
pogosti	glavobol
pogosti	somnolenca
pogosti	tremor
občasni	sinkopa
redki	epileptični napadi
zelo redki	ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)

Srčne bolezni	
redki	angina pectoris
zelo redki	srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
pogostnost neznana	bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
zelo pogosti	bruhanje
zelo pogosti	driska
pogosti	bolečine v trebuhu in dispepsija
redki	razjede želodca in dvanajstnika
zelo redki	krvavitev v prebavila
zelo redki	pankreatitis
pogostnost neznana	v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni	zvišani jetrni funkcijski testi
pogostnost neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	hiperhidroza
redki	izpuščaj
pogostnost neznana	srbenje, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	splošno slabo počutje
občasni	padec
Preiskave	
pogosti	hujšanje

Pri uporabi transdermalnih obližev Exelon so dodatno opažali še naslednje neželene učinke: delirij, zvišano telesno temperaturo, zmanjšan apetit, urinska inkontinenca (pogosto), psihomotorična hiperaktivnost (občasno), eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis (pogostnost neznana).

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali iz kliničnih študij, ki so jih izvajali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih s kapsulami zdravila Exelon.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	zmanjšan apetit
pogosti	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	nespečnost
pogosti	tesnoba
pogosti	nemir
pogosti	vidne halucinacije
pogosti	depresija
pogostnost neznana	agresivnost

Bolezni živčevja	
zelo pogosti	tremor
pogosti	vrtoглаvost
pogosti	somnolenca
pogosti	glavobol
pogosti	Parkinsonova bolezen (poslabšanje)
pogosti	bradikinezija
pogosti	diskinezija
pogosti	hipokinezija
pogosti	rigidnost s fenomenom zobatega kolesa
občasni	distonija
Srčne bolezni	
pogosti	bradikardija
občasni	atrijska fibrilacija
občasni	atrioventrikularni blok
pogostnost neznana	bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
pogosti	hipertenzija
občasni	hipotenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
zelo pogosti	bruhanje
pogosti	driska
pogosti	bolečine v trebuhu in dispepsija
pogosti	čezmerno izločanje slin
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogostnost neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	hiperhidroza
pogostnost neznana	alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	padec
pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	motnje hoje
pogosti	parkinsonska hoja

Naslednji neželeni učinek so, poleg že navedenih, opazali v študiji pri bolnikih, ki so imeli demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo in so bili zdravljeni s transdermalnimi obliži Exelon: agitiranost (pogosti).

Preglednica 3 navaja število in delež bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z zdravilom Exelon pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Exelon n (%)	Placebo n (%)
Vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
Vsi bolniki z neželenimi dogodki (AE – “adverse event”)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje slin	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Nenormalnosti hoje	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)
Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja ni bila povezana z nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opažajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem in povečano bronhialno sekrecijo, prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja.

Ukrepi

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 1 ure in traja njegovo zaviranje acetilholinesteraze okrog 9 ur, priporočamo, da v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka bolnik v naslednjih 24 urah ne prejme nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi lahko rivastigmin izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo in s Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrugi uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Proučevani bolniki so imeli rezultate MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultate bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, združene iz dveh študij prilagojenih odmerkov od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij pri bolnikih z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco, podaja spodnja preglednica 4. Klinično pomembno izboljšanje

v teh študijah je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje pri ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje pri CIBIC-Plus ali vsaj desetodstotno izboljšanje pri PDS.

Poleg tega ista preglednica podaja *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus ter PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6–12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
Merilo odziva	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo kognitivne zmogljivosti, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Exelon	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Exelon	ADCS-CGIC Placebo
Skupina ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Povprečje ob izhodišču ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	2,88 ¹		ni podatka	
Vrednost p proti placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Skupina ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Povprečje ob izhodišču ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	3,54 ¹		ni podatka	
Vrednost p proti placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sopspremenljivko.

Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

² Zaradi prikladnosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elternovim testom

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs);

LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri celotni populaciji v študiji, podatki nakazujejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebom opazili pri podskupini bolnikov, ki so imeli zmerno demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih, ki so imeli vidne halucinacije (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Exelon	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Exelon	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vidnimi halucinacijami		Bolniki brez vidnih halucinacij	
Skupina ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Povprečje ob izhodišču ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,27 ¹		2,09 ¹	
Vrednost p proti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Povprečje ob izhodišču ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,73 ¹		2,14 ¹	
Vrednost p proti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sopspremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Exelon za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina s tarčnim encimom je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je okrog 36 % ± 13 %. Jemanje rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 minut in zmanjša C_{max} ter poveča AUC za okrog 30 %.

Porazdelitev

Rivastigmin se veže na beljakovine v približno 40 %. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ura), primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo

majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %).

Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoenzimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Poglavitna pot odstranjevanja iz telesa je izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23 % poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne skupine

Starejši

Čeprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Okvara jeter

$C_{\max}$ rivastigmina je bila za približno 60 % večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

$C_{\max}$ in AUC rivastigmina sta bili več kot dvakrat večji pri osebah z zmerno ledvično okvaro kot pri zdravih osebah, pri osebah s težko ledvično okvaro pa ni bilo sprememb $C_{\max}$ in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah, miših in psih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. V raziskavah na živalih zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov ni bilo mogoče ugotoviti varnega območja za dajanje zdravila ljudem.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, za 10^4 -krat večjem od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V raziskavah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi 12 mg/dan; vendar je bil v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi dosežen pri živalih približno njegov 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brejih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah

peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opazali nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina
magnezijev stearat
hipromeloza
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz prozorne polivinilkloridne podloge z modro prekrivno folijo s 14 kapsulami. Vsaka škatla vsebuje 28, 56 ali 112 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Exelon 1,5 mg trde kapsule

EU/1/98/066/001-3

Exelon 3,0 mg trde kapsule

EU/1/98/066/004-6

Exelon 4,5 mg trde kapsule

EU/1/98/066/007-9

Exelon 6,0 mg trde kapsule

EU/1/98/066/010-12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. maj 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 20. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. april 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>