

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IVAGALMIN 1,5 mg trde kapsule
IVAGALMIN 3 mg trde kapsule
IVAGALMIN 4,5 mg trde kapsule
IVAGALMIN 6 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 1,5 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.
Ena kapsula vsebuje 3 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.
Ena kapsula vsebuje 4,5 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.
Ena kapsula vsebuje 6 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

IVAGALMIN 1,5 mg trde kapsule so trde želatinske kapsule z rumenim pokrovčkom in rumenim telesom kapsule s črnim napisom "RIVA 1,5 mg" in vsebujejo 1,5 mg rivastigmina v obliki belega do sivo belega zrnatega praška.

IVAGALMIN 3 mg trde kapsule so trde želatinske kapsule s svetlo oranžnim pokrovčkom in svetlo oranžnim telesom kapsule s črnim napisom "RIVA 3 mg" in vsebujejo 3 mg rivastigmina v obliki belega do sivo belega zrnatega praška.

IVAGALMIN 4,5 mg trde kapsule so trde želatinske kapsule s pokrovčkom v barvi karamele in telesom kapsule v barvi karamele s črnim napisom "RIVA 4,5 mg" in vsebujejo 4,5 mg rivastigmina v obliki belega do sivo belega zrnatega praška.

IVAGALMIN 6 mg trde kapsule so trde želatinske kapsule s svetlo oranžnim pokrovčkom in telesom kapsule v barvi karamele s črnim napisom "RIVA 6 mg" in vsebujejo 6 mg rivastigmina v obliki belega do sivo belega zrnatega praška.

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 je treba 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.

Zdravilo Ivagalmin 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 pred tem še dobro prenašal, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za doseganje največje terapevtske koristi 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 terapevtske koristi za bolnika še obstajajo. 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 zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje ukiniti. O ukinitvi razmislimo tudi, kadar ni več prisotnih 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 s placebom nadzorovanih preskušanjih daljših od 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot nekaj dni, ga moramo ponovno začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat dnevno. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Okvare ledvic in jeter

Zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri ledvičnih in blagih do zmernih jetrnih okvarah se moramo natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje (glejte poglavje 5.2).

Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili (glejte poglavje 4.3).

Otroci

Uporaba zdravila Ivagalmin pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo

- znano preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge derivate karbamata ali katerokoli pomožno snov, uporabljeno v pripravku,
- težko jetrno okvaro, ker zdravila pri tej skupini niso proučili.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pojavnost in resnost neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje

prekinemo za več kot nekaj dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat dnevno, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

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, še posebej tremor, pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). Le-ti se utegnejo odzvati na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravilo Ivagalmin ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea in bruhanje, se lahko pojavijo predvsem na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka. Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo. Izgubo telesne mase pri teh bolnikih povezujejo z zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo spremljati bolnikovo telesno maso.

V primeru hudega bruhanja, povezanega z zdravljenjem z rivastigminom, je treba ustrezno prilagoditi odmerek, kot je priporočeno v poglavju 4.2. V nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Taki dogodki se očitno pojavijo predvsem po povečevanju odmerka ali pri visokih odmerkih rivastigmina.

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinusni blok, atrioventrikularni 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 astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi je potrebna previdnost.

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

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s težko demenco pri Alzheimerjevi bolezni ali demenco, povezano 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 priporočljiva.

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 hoje) 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Z vidika njegovih farmakodinamičnih učinkov se rivastigmin ne sme uporabljati sočasno z drugimi holinomimetičnimi učinkovinami. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil.

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 Nosečnost in dojenje

Za rivastigmin ni na voljo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali razvoj zarodka, razen v odmerkih, povezanih s toksičnostjo za mater. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči vrtoglavico in zaspanost, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Posledično 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

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, ki vključujejo navzeo (38 %) in bruhanje (23 %), posebno med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so bile bolnice dovtetnejše za gastrointestinalne neželene učinke in za izgubljanje telesne mase kot bolniki.

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so bili zdravljeni z zdravilom Ivagalmin.

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, po naslednjem dogovoru: 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 ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo redko	okužba sečil
Psihiatrične motnje	
pogosto	agitacija
pogosto	zmedenost
občasno	nespečnost
občasno	depresija
zelo redko	halucinacije
Bolezni živčevja	
zelo pogosto	vrtoglavica
pogosto	glavobol

pogosto pogosto občasno redko zelo redko	somnolenca tremor sinkopa epileptični napadi ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni	
redko zelo redko	angina pectoris srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
Žilne bolezni	
zelo redko	hipertenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosto zelo pogosto zelo pogosto pogosto redko zelo redko zelo redko pogostnost neznana	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija razjede želodca in dvanajstnika krvavitev v prebavila pankreatitis v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosto	anoreksija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasno	zvišani jetrni funkcijski testi
Bolezni kože in podkožja	
pogosto redko	povečano potenje izpuščaji
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosto pogosto občasno	utrujenost in astenija splošno slabo počutje nezgodni padec
Preiskave	
pogosto	izguba telesne mase

Pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom so dodatno opažali še naslednje neželene učinke: tesnoba, delirij, povišano telesno temperaturo (pogosto).

V Preglednici 2 so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so bili zdravljeni z zdravilom Ivagalmin.

Preglednica 2

Psihiatrične motnje	
pogosto	nespečnost

pogosto pogosto	tesnoba nemir
Bolezni živčevja	
zelo pogosto pogosto pogosto pogosto pogosto pogosto pogosto občasno	tremor vrtočlavičica somniačenca glavobol poslabšanje Parkinsonove bolezni bradikinezija diskinezija distonija
Srčne bolezni	
pogosto občasno občasno	bradikardija atrijska fibrilacija atrioventrikularni blok
Bolezni prebavil	
zelo pogosto zelo pogosto pogosto pogosto pogosto	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija čezmerno izločanje slin
Bolezni kože in podkožja	
pogosto	povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosto	mišična togost
Presnovne in prehranske motnje	
pogosto pogosto	anoreksija dehidracija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosto pogosto	utrujenost in astenija motnje hoje

Preglednica 3 navaja število in delež bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom, izpeljane 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	rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
vsi bolniki z vnaprej opredeljenimi 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 sline	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 togost	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

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. Kadar so se simptomi pojavili, so vključevali navzeo, bruhanje in drisko, hipertenzijo ali halucinacije. Zaradi znanega vagotoničnega učinka holinesteraznih zaviralcev na srčni utrip se lahko pojavita tudi bradikardija in/ali sinkopa. V enem primeru je bolnik zaužil 46 mg; po konservativnem zdravljenju je v 24 urah povsem okreval.

Zdravljenje

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 1 ure in trajanje zaviranja 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: 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 uri in pol 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 dnevno. 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 (merilo za kognicijo, ki temelji na storilnosti), CIBIC-Plus (celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (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.

Rezultati bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, združeni iz dveh študij prilagojenih odmerkov od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij pri bolnikih z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco, so podani v spodnji preglednici 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 je v isti preglednici podana *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 različne zdravilne učinkovine 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 za kognicijo, 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 rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADCS CGIC rivastigmin	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 Temelji na ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sospremenljivko.

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 rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog rivastigmin	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 Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	25,4 ± 9,9 1,0 ± 9,2	27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja Vrednost p proti placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 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 Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	32,6 ± 10,4 2,6 ± 9,4	33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	20,6 ± 7,9 1,9 ± 7,7	20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja Vrednost p proti placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Temelji na 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)

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 približno 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.

Presnova

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 %). Raziskave *in vitro* in raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoencimi 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.

Starejše osebe

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.

Osebe z okvaro 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.

Osebe z okvaro 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 limfocitih v odmerku, ki je bil 10^4 -krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen.

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 njen 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.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza E460

hipromeloza E464

brezvodni koloidni silicijev dioksid E551

magnezijev stearat E572

Ovojnica kapsule:

rumeni železov oksid E172

titanov dioksid E171

želatina E441

rdeči železov oksid E172 (samo za ovojnico 3 mg, 4,5 mg in 6 mg kapsul)

Črnilo vsebuje:

šelak

propilenglikol

koncentrirano raztopino amoniaka

črni železov oksid

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano v prozorne pretisne omote iz PVC/aluminija.

Pretisni omoti so nato pakirani v škatle v pakiranjih po 28, 56 in 112 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Genepfarm (Europe) Trading Ltd,

39 Andrea Miaouli Street,

2320 Lacatamia,

Nicosia,

Cyprus

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

Ivagalmin 1,5 mg trde kapsule: 5363-I-1215/11

Ivagalmin 3 mg trde kapsule: 5363-I-1216/11

Ivagalmin 4,5 mg trde kapsule: 5363-I-1217/11

Ivagalmin 6 mg trde kapsule: 5363-I-1218/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

13.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.06.2011