1.3.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin Synthon 4,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

4,5-miligramske kapsule
Trda želatinasta kapsula z rdečim telesom in rdečim pokrovčkom. Na obodu kapsule je s črnim črnilom natisnjeno besedilo »R9VS« nad napisom »4.5«.

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.

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), izgubo telesne mase 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 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. O prekinitvi razmislimo tudi, 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 prekinenjeno za več kot nekaj dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Okvare ledvic in jeter
Zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri zmernih 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 hudo jetrno okvaro niso proučili (glejte poglavje 4.3).

Otroci
Uporaba rivastigmina pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo
- preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge derivate karbamata ali katerokoli pomožno snov, uporabljeno v pripravku,
- hudo jetrno okvaro, ker zdravila pri tej skupini niso proučili.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost 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 na dan, 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 rivastigmin 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, med drugim 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). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali visokih odmerkih rivastigmina.

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinuatrialni 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 anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je potrebna previdnost.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in napade krčev. 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 placebu). Priporočljiv je klinični nadzor za te neželene dogodke.

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 se priporoča previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov se rivastigmina ne sme uporabljati sočasno z drugimi holinomimetičnimi učinkovinami. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil.

Med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah pri 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 zdravilu. Pri podganah in kuncih niso opazili nobenih učinkov na plodnost ali razvoj zarodka ali ploda, razen v odmerkih, povezanih s toksičnostjo za mater. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v materino mleko pri človeku. 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 omotičnost 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

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 izgubo telesne mase kot bolniki.

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

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 to <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	agitiranost
pogosto	zmedenost
občasno	nespečnost
občasno	depresija
zelo redko	halucinacije
Bolezni živčevja	
zelo redko	omotica
pogosto	glavobol
pogosto	somnolenca
pogosto	tremor
občasno	sinkopa
redko	napadi krčev
zelo redko	ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni	
redko	angina pektoris
zelo redko	srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
Žilne bolezni	
zelo redko	hipertenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosto	navzea
zelo pogosto	bruhanje
zelo pogosto	driska
pogosto	bolečine v trebuhu in dispepsija
redko	razjede želodca in dvanajstnika
zelo redko	krvavitev v prebavila
zelo redko	pankreatitis
pogostnost neznana	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	zvišane vrednosti pri jetrnih funkcijskih testih

Bolezni kože in podkožja	
pogosto	utrujenost in astenija
redko	splošno slabo počutje
	nezgodni padec
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosto	utrujenost in astenija
pogosto	splošno slabo počutje
občasno	nezgodni padec
Preiskave	
pogosto	izguba telesne mase

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom.

Preglednica 2

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

Preglednica 3 navaja število in delež bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom 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	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 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

AE(s): adverse events - neželeni dogodki.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja ni bila povezana z nobenimi 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 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 preizkušanega 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 (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.

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:zboljšanje 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

ADAS-Cog: Lestvica za oceno alzheimerjeve bolezni – kognitivna podlestvica (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale); CIBIC-Plus: Zdravnikov vtis o spremembi na podlagi pogovora Clinician's Interview-Based Impression of Change) Plus; PDS: Progressive Deterioration Scale (Lestvica progresivnega slabšanja).

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 – zdravnikov globalni vtis o spremembi).

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	n/a	n/a
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]		n/a	
Vrednost p proti placebu	<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	n/a	n/a
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]		n/a	
Vrednost p proti placebu	<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);
ADAS-Cog: Lestvica za oceno alzheimerjeve bolezni – kognitivna podlestvica (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale); ADCS-CGIC: Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni – zdravnikov globalni vtis o spremembi (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

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	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 placebu	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 placebu	0,002[1]		0,0101[1]	

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

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

ADAS-Cog: Lestvica za oceno alzheimerjeve bolezni – kognitivna podlestvica (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale); MMSE: Kratki preizkus spoznavnih sposobnosti (Mini-Mental State Examination).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže približno v 1 uri. Zaradi interakcije zdravila s svojim ciljnim encimom, je povečanje biološke uporabnosti približno 1,5-krat večje, kot bi bilo pričakovati zaradi povečanja 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.

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 %). Študije *in vitro* in študije na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoencimi citokroma 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 14C, je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % zaužitega danega 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 ledvično okvaro
C_{max} in AUC rivastigmina sta bili več kot dvakrat večji pri osebah z zmerno ledvično okvaro kot pri zdravih osebah, pri osebah s hudo ledvično okvaro pa ni bilo sprememb C_{max} in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V standardni skupini testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih limfocitih v odmerku, za 104-krat večjem od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen.

V študijah 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. Peroralne študije na brejih podganah in kuncih niso pokazale nobenih znakov teratogenega potenciala rivastigmina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule
magnezijev stearat (E572)
hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

Ovojnica kapsule
želatina (E441)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

Črnilo
šelak
propilenglikol
koncentrirana raztopina amoniaka
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminija, velikosti pakiranj po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 in 112 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

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

5363-I-819/10, pakiranje po 7 kapsul
5363-I-820/10, pakiranje po 10 kapsul
5363-I-821/10, pakiranje po 14 kapsul
5363-I-822/10, pakiranje po 28 kapsul
5363-I-823/10, pakiranje po 30 kapsul
5363-I-824/10, pakiranje po 50 kapsul
5363-I-825/10, pakiranje po 56 kapsul
5363-I-826/10, pakiranje po 98 kapsul
5363-I-827/10, pakiranje po 112 kapsul

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

29.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.07.2009