

ОДОБРЕНО!

ДАТА 7-6377/01 12. 2009

№-2005 0548/01 12. 2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РИСТИДИК 1.5 mg капсули, твърди
RISTIDIC 1.5 mg capsules, hard

РИСТИДИК 3.0 mg капсули, твърди
RISTIDIC 3.0 mg capsules, hard

РИСТИДИК 4.5 mg капсули, твърди
RISTIDIC 4.5 mg capsules, hard

РИСТИДИК 6.0 mg капсули, твърди
RISTIDIC 6.0 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат (*rivastigmine hydrogen tartrate*), отговарящ на 1,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*) 1.5 mg.

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат, отговарящ на ривастигмин 3.0 mg.

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат, отговарящ на ривастигмин 4.5 mg.

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат, отговарящ на ривастигмин 6.0 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Капсули, твърди

РИСТИДИК 1.5 mg твърди капсули са жълти, твърди желатинови капсули с отпечатък върху тялото с черно мастило „RIVA 1.5mg”, съдържащи бял до белезникав гранулиран прах от 1.5 mg ривастигмин.

РИСТИДИК 3.0 mg твърди капсули са светло оранжеви, твърди желатинови капсули с отпечатък върху тялото с черно мастило “RIVA 3mg”, съдържащи бял до белезникав гранулиран прах от 3.0 mg ривастигмин

РИСТИДИК 4.5 mg твърди капсули са светло оранжеви, твърди желатинови капсули с отпечатък върху тялото с черно мастило “RIVA 4.5mg”, съдържащи бял до белезникав гранулиран прах от 4.5 mg ривастигмин.

РИСТИДИК 6.0 mg твърди капсули са светло оранжеви, твърди желатинови капсули с отпечатък върху тялото с черно мастило “RIVA 6mg”, съдържащи бял до белезникав гранулиран прах от 6.0 mg ривастигмин.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция, дължаща се на болестта на Алцхаймер (*Alzheimer*).

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон (*Parkinson*).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и контролирано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменцията, свързана с болестта на *Alzheimer*, или деменция, свързана с болестта на *Parkinson*. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие с актуалните ръководства. Лечението с ривастигмин трябва да бъде започнато само ако е наличен болногледач, който редовно да следи приема на лекарството от пациента.

РИСТИДИК трябва да се прилага два пъти дневно, сутрин и вечер с храната. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Първоначална доза

1.5 mg два пъти на ден.

Титриране на дозата

Началната доза е 1,5 mg два пъти дневно. Ако тя се понася добре, след минимум две седмици лечение дозата може да бъде повишена до 3 mg два пъти дневно. Следващите повишавания до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти дневно трябва да се основават на добра поносимост към настоящата доза и може да бъдат обсъдени след поне двуседмично лечение на дадено дозово ниво.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремна болка или загуба на апетит), намаляване на телесното тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациенти с деменция, свързана с болестта на *Parkinson*, те може да се дължат на пропусната една или повече дози. Ако нежеланите реакции продължат, дневната доза трябва временно да се намали до предходната добре понасяна доза или терапията може да бъде прекратена.

Поддържаща доза

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти дневно; за постигане на максимален терапевтичен ефект пациентът трябва да бъде поддържан на максималната добре понасяна доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти дневно.

Поддържащото лечение може да бъде продължено дотогава, докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната полза от ривастигмин трябва да бъде преоценявана редовно, особено за пациенти, лекувани с дози, по-ниски от 3 mg два пъти дневно. Ако след 3-месечно поддържащо лечение степента на влошаване на симптомите на деменция при пациента не се повлиява благоприятно, терапията трябва да бъде преустановена. Прекратяване на терапията трябва да се обмисли и ако не са налични доказателства за продължаващ терапевтичен ефект.

Индивидуалното повлияване от ривастигмин не може да бъде предсказано. По-добър ефект от лечението е бил наблюдаван все пак при пациенти с болест на *Parkinson* с умерена деменция. Аналогично, по-силен ефект е бил наблюдаван при пациенти с болестта на *Parkinson* със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект не е проучван в плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност над 6 месеца.

Подновяване на терапията



Ако лечението е прекратено за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с 1,5 mg два пъти дневно. Титрирането на дозата след това се провежда както е описано по-горе.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Поради увеличената експозиция при пациенти с умерено бъбречно и леко до умерено чернодробно увреждане препоръките за дозиране и титриране на дозата съобразно индивидуалната поносимост трябва стриктно да се следват (вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не са провеждани проучвания (вж. точка 4.3).

Деца

РИСТИДИК не се препоръчва за употреба от деца.

4.3 Противопоказания

Употребата на този лекарствен продукт е противопоказана при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество, други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, използвани в състава,
- тежко чернодробно увреждане, тъй като не е проучван в тази популация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции като цяло се повишават при повишаване на дозата. Ако лечението се прекъсне за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с доза от 1,5 mg два пъти дневно, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

Титриране на дозата: Скоро след повишаване на дозата са наблюдавани нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с деменция, свързана с болестта на Alzheimer, или влошаване на екстрапирамидни симптоми, главно тремор, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson). Те могат да се повлияят от намаляване на дозата. В други случаи РИСТИДИК е бил прекратен (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане могат да се появят главно при започване на терапията и/или повишаване на дозата. Тези нежелани реакции се появяват по-често при жени. Пациенти с болестта на Alzheimer могат да отслабнат. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, при тези пациенти са свързани със загуба на тегло. По време на лечението трябва да се следи телесното тегло на пациентите.

В случай на тежко повръщане, свързано с лечение с ривастигмин, се препоръчва подходящо адаптиране на дозата, както е описано в точка 4.2. Някои случаи на повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Такива събития изглежда се появяват главно след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

По време на употреба на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или проводни дефекти (синоатриален блок, атриовентрикуларен блок) трябва да се вземат предпазни мерки (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да повиши секрецията на стомашна киселина. При лечението на пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти, предразположени към такива състояния, е необходимо внимание.



Холинестеразните инхибитори трябва да се предписват предпазливо при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Холиномиметиците могат да индуцират или обострят обструкции на пикочните пътища и гърчове. При лечението на пациенти, предразположени към тези заболявания, е необходимо внимание.

Употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция, свързана с болестта на Alzheimer или с болестта на Parkinson, други типове деменция или други видове нарушения на паметта (напр. възрастова когнитивна), не е проучвана и затова употребата му при такива пациенти не се препоръчва.

Подобно на останалите холиномиметици, ривастигмин може да влоши или индуцира екстрапирамидни симптоми. При пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, са наблюдавани влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, аномалии в походката) и повишаване на честотата или тежестта на тремора (вж. точка 4.8). Тези събития са довели до прекратяване на ривастигмин в някои случаи (напр. прекратяване поради тремор 1,7 % при ривастигмин спрямо 0 % за плацебо). За тези нежелани реакции се препоръчва клинично мониториране.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестеразен инхибитор, ривастигмин може да засили ефектите на мускулните релаксанти от сукцинихолинов тип по време на анестезия. При избор на анестетик се препоръчва повишено внимание. Ако е необходимо, трябва да се обсъди възможно адаптиране на дозата или временно спиране на лечението.

Предвид фармакодинамичните му ефекти, ривастигмин не трябва да бъде прилаган едновременно с други холиномиметични вещества и би могъл да интерферира с действието на антихолинергични продукти.

При изпитвания със здрави доброволци не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин. Удължаването на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от прилагането на ривастигмин. След едновременното приложение на ривастигмин и дигоксин не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху сърдечната проводимост.

Съобразно неговия метаболизъм, метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че ривастигмин може да инхибира медиацията от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за влиянието на ривастигмин върху бременни жени. При плъхове и зайци не са били наблюдавани ефекти върху фертилитета или ембриофеталното развитие, с изключение на дози, свързани с майчина токсичност. В перипартални проучвания при плъхове е било наблюдавано удължаване на гестационния период. Ривастигмин не трябва да се използва по време на бременност, освен при неоспорима необходимост.

При животни ривастигмин се отделя в млякото. Не е известно дали ривастигмин се отделя в кърмата при хора. Затова жени на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Болестта на Alzheimer може постепенно да увреди уменията за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да предизвика замаяване и сънливост, главно при започване на лечението или при повишаване на дозата. В резултат ривастигмин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Затова способността на пациентите с деменция на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или да работят със сложни машини трябва рутинно да бъде оценявана от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са стомашно-чревни, включително гадене (38 %) и повръщане (23 %), особено по време на титриране на дозата. В клинични изпитвания е било установено, че жените са по-податливи от мъжете на нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт и загуба на тегло.

В таблица 1 по-долу са изброени следните нежелани лекарствени реакции, документираны при пациенти с деменция, свързана с болестта на Alzheimer, лекувани с РИСТИДИК.

Нежеланите реакции са подредени по честота, първо най-честите, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$); много редки ($\leq 1/1\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1

Инфекции и инфестации	
Много редки	Пикочни инфекции
Психиатрични нарушения	
Чести	Възбуда
Чести	Обърканост
Нечести	Безсъние
Нечести	Депресия
Много редки	Халюцинации
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замаяност
Чести	Главоболие
Чести	Сънливост
Чести	Тремор
Нечести	Синкоп
Редки	Гърчове
Много редки	Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Parkinson)
Сърдечни нарушения	
Редки	Ангина пекторис
Много редки	Сърдечна аритмия (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия)
Съдови нарушения	



Много редки	Хипертония
Стомашночревни нарушения	
Много чести Много чести Много чести Чести Редки Много редки Много редки С неизвестна честота	Гадене Повръщане Диария Коремна болка и диспепсия Стомашна и дуоденална язва Стомашно-чревни кръвоизливи Панкреатит Някои случаи на тежко повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени чернодробни функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести Редки	Повишено изпотяване Обриви
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	
Чести Чести Нечести	Отпадналост и астения Физическо неразположение Внезапни падания
Изследвания	
Чести	Загуба на тегло

Следните допълнителни нежелани реакции са били наблюдавани при пациенти, използвали ривастигмин под формата на трансдермални пластири: възбуда, делириум, пирексия (често).

Таблица 2 показва нежеланите реакции, съобщавани при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, лекувани с РИСТИДИК .

Таблица 2

Психиатрични нарушения	
Чести Чести Чести	Безсъние Тревожност Безпокойство
Нарушения на нервната система	
Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести	Тремор Замаяност Сънливост Главоболие Влошаване на болестта на Parkinson Брадикинезия Дискинезия



Нечести	Дистония
Сърдечни нарушения	
Чести Нечести Нечести	Брадикардия Предсърдно мъждене (Атриална фибрилация) Антриовентрикуларен блок
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести Много чести Чести Чести Чести	Гадене Повръщане Диария Коремна болка и диспепсия Повишено слюноотделяне (хиперсаливация)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Повишено изпотяване
Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	
Чести	Мускулна ригидност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести Чести	Анорексия Дехидратация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести Чести	Обща отпадналост и астения Промени в походката

Таблица 3 описва броя и процента на пациентите от специфично 24-седмично клинично проучване, проведено с ривастигмин при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, които са били с предварително дефинирани нежелани реакции, които могат да отразяват влошаването на паркинсоновите симптоми.

Таблица 3

Предварително определени нежелани реакции, които отразяват влошаване на паркинсоновите симптоми при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)
Общ брой проучвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общ брой пациенти с предварително дефинирани нежелани реакции	99 (27.3)	28 (15.6)
Тремор	37 (10.2)	7 (3.9)
Падане	21 (5.8)	11 (6.1)
Влошаване на болестта на Parkinson	12 (3.3)	2 (1.1)
Хиперсаливация	5 (1.4)	0
Дискинезия	5 (1.4)	1 (0.6)
Паркинсонизъм	8 (2.2)	1 (0.6)
Хипокинезия	1 (0.3)	0
Двигателни нарушения	1 (0.3)	0
Брадикинезия	9 (2.5)	1 (0.6)
Дистония	3 (0.8)	0
Абнормна походка	5 (1.4)	0
Мускулна ригидност	1 (0.3)	0
Нарушение на баланса	3 (0.8)	0



Мускулно-скелетна скованост	3 (0.8)	0
Ригор	1 (0.3)	0
Моторна дисфункция	1 (0.3)	0

4.9 Свръхдоза

Симптоми

Повечето случаи на инцидентно предозирание не са били свързани с никакви клинични прояви или симптоми и почти всички засегнати пациенти са продължили лечението с ривастигмин. Където са се появили симптоми, те са включвали гадене, повръщане и диария, хипертония или халюцинации. Поради известния ваготоничен ефект на холинестеразните инхибитори върху сърдечната честота, могат да се появят също и брадикардия и/или синкоп. При един случай е имало поглъщане на 46 mg; след консервативно лечение пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа.

Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и период на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, в случай на безсимптомно предозирание се препоръчва да не се прилага следваща доза ривастигмин през следващите 24 часа. Ако предозиранието е придружено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди използването на антиеметици. При необходимост трябва да се приложи симптоматично лечение за другите нежелани реакции.

При тежко предозирание може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg атропинов сулфат интравенозно, с последващи дози, определени въз основа на клиничното повлияване. Употребата на скополамин като антидот не се препоръчва.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихолинестерази, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е ацетил- и бутирилхолинестеразен инхибитор от карбаматен тип, за който се приема, че благоприятства холинергичната невротрансмисия чрез забавяне на разпадането на ацетилхолина, освободен от функционално интактни холинергични неврони. По този начин ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Alzheimer и болестта на Parkinson.

Ривастигмин взаимодейства с таргетните си ензими чрез формиране на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже перорална доза от 3 mg понижава ацетилхолинестеразната (AChE) активност в цереброспиналната течност (CSF) с приблизително 40 % в рамките на първия 1,5 час след приложението. Активността на ензима се възстановява до изходните нива около 9 часа след достигане на максимален инхибиторен ефект. При пациенти с болестта на Alzheimer инхибирането на AChE в CSF от ривастигмин е било зависимо от дозата в дози до 6 mg, прилагани два пъти дневно – най-високата изпитвана доза. Инхибирането на бутирилхолинестеразната активност в CSF на 14 пациенти с Alzheimer, лексвано с ривастигмин, е било подобно на AChE.



Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Alzheimer

Ефикасността на ривастигмин е била установена чрез употребата на три независими, специфични за сферата показатели за оценка, които са били оценявани периодично по време на 6-месечен период на лечение. Те включват ADAS-Cog (оценка на познавателните способности, основана на изпълнение), CIBIC-Plus (изчерпателна обща оценка на пациента от лекаря, като се включва и приносът на болногледача) и PDS (оценка на ежедневната активност от страна на болногледача, включително лична хигиена, хранене, обличане, домашни задължения като пазаруване, запазване на способността за ориентиране спрямо заобикалящите го предмети, както и включване в дейности, свързани с финансите и др.)

Проучваните пациенти са имали MMSE (Mini-Mental State Examination) резултат от 10 до 24.

Резултатите за клинично значими отговори, събрани от две клинични изпитвания с гъвкави дози, различни от трите пилотни 26-седмични, многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка деменция, свързана с болестта на Alzheimer, са представени в таблица 4 по-долу. Клинично значимото подобрене в тези изпитвания е било определено *a priori* като подобрене с поне 4 пункта по ADAS-Cog, подобрене на CIBIC-Plus или поне 10% подобрене на PDS.

Освен това в същата таблица е представена специална дефиниция за повлияване. Вторичното определение на повлияване изисква подобрене от 4 пункта или повече по ADAS-Cog, липса на влошаване на CIBIC-Plus и отсъствие на влошаване на PDS. Средната актуална дневна доза за отговорили в групата с 6-12 mg, съответстващи на тази дефиниция, е била 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани за това показание, са били различни и директното сравняване на резултатите за различните терапевтични агенти няма да е валидно.

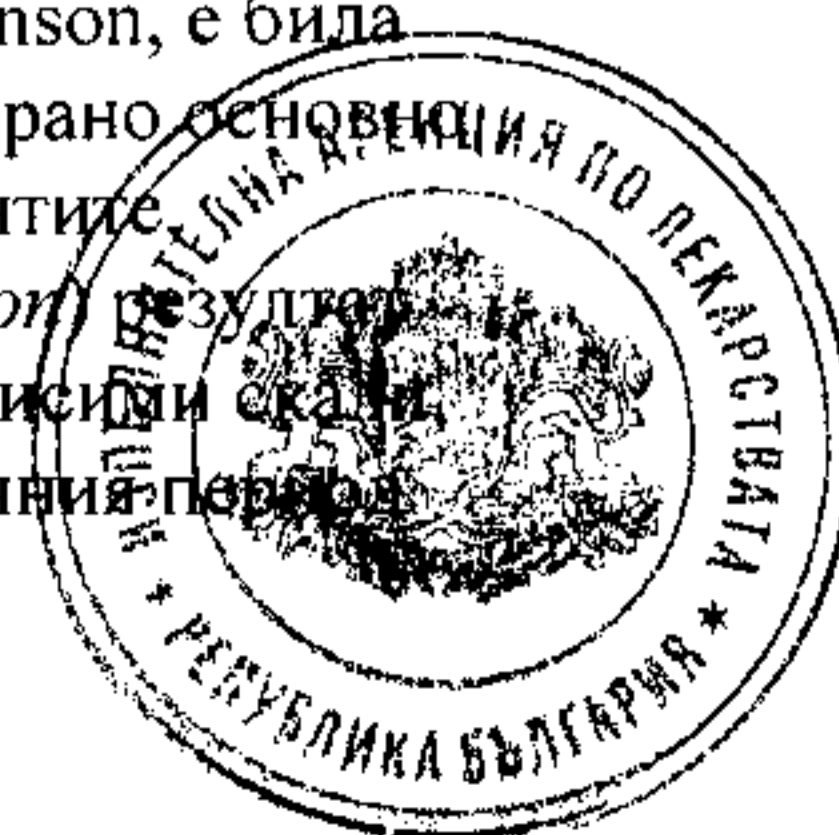
Таблица 4

	Пациенти с клинично значимо повлияване (%)			
	Планирано лечение		Последно направено наблюдение	
Измерване на повлияването	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: подобрене с поне 4 пункта	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрене	29***	18	32***	19
PDS: подобрене с поне 10%	26***	17	30***	18
Подобрене с поне 4 пункта на ADAS-Cog без влошаване на CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Parkinson

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Parkinson, е била доказана в 24-седмично, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо контролирано основно изпитване и неговата 24-седмична отворена фаза на продължение. Пациентите, включени в това проучване, са имали MMSE (Mini-Mental State Examination) резултат от 10 до 24. Ефикасността е била установена чрез употребата на две независими скали, по които е провеждано оценяване на равни интервали по време на 6-месечния период на лечение, както е показано по-долу на таблица 5: ADAS-Cog, мярка на



познавателните способности, и общата мярка ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).



Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCSCGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO популация	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно ± SD	23.8 ± 10.2	24.3 ± 10.5	n/a	n/a
Средна промяна за 24 седмици ± SD	2.1 ± 8.2	-0.7 ± 7.5	3.8 ± 1.4	4.3 ± 1.5
Разлика при адаптирано лечение р-стойност спрямо плацебо		2.88 ¹ <0.001 ¹		n/a 0.007 ²
ITT - LOCF популация	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средно изходно ± SD	24.0 ± 10.3	24.5 ± 10.6	n/a	n/a
Средна промяна за 24 седмици ± SD	2.5 ± 8.4	-0.8 ± 7.5	3.7 ± 1.4	4.3 ± 1.5
Разлика при адаптирано лечение р-стойност спрямо плацебо		3.54 ¹ <0.001 ¹		n/a 0.001 ²

¹ Основано на ANCOVA с терапия и държава, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрене.

² Средни данни, показани за удобство, проведен окончателен анализ с теста на ван Елтерен. ITT: Планирано лечение (*Intent-To-Treat*); RDO: Открити отпаднали (*Retrieved Drop Outs*); LOCF: Последно направено наблюдение (*Last Observation Carried Forward*)

Въпреки че терапевтичният ефект е бил показан в общата проучвана популация, данните подсказват, че по-изразен терапевтичен ефект спрямо плацебо е бил наблюдаван в подгрупата пациенти с умерено тежка деменция свързана с болестта на Parkinson. Подобен, по-изразен терапевтичен ефект е бил наблюдаван при пациентите със зрителни халюцинации (вж. таблица 6).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Пациенти със зрителни халюцинации		Пациенти без зрителни халюцинации	
ITT + RDO популация	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Средно изходно ± SD	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.	22.5 ± 10.1
Средна промяна за 24 седмици ± SD	1.0 ± 9.2	-2.1 ± 8.3	2.6 ± 7.6	0.1 ± 6.9
Разлика при адаптирано лечение р-стойност спрямо плацебо	4.27 ¹ 0.002 ¹		2.09 ¹ 0.015 ¹	
	Пациенти с умерено тежка деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно ± SD	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Средна промяна за 24 седмици ± SD	2.6 ± 9.4	-1.8 ± 7.2	1.9 ± 7.7	-0.2 ± 7.5
Разлика при адаптирано лечение р-стойност	4.73 ¹ 0.002 ¹			



спрямо плацебо		
----------------	--	--

¹Основано на ANCOVA с терапия и държава, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна.

ITT: Планирано лечение (*Intent-To-Treat*); RDO: Открити отпаднали (*Retrieved Drop Outs*)

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ривастигмин се абсорбира бързо и пълно. Пиковите плазмени концентрации се постигат приблизително за 1 час. Като следствие от взаимодействие на лекарството с неговите таргетни ензими повишаването на бионаличността е около 1,5-кратно по-високо от очакваното при повишаване на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около $36\% \pm 13\%$. Прилагането на ривастигмин с храна забавя абсорбцията (t_{max}) с около 90 минути и понижава C_{max} , а повишава AUC с приблизително 30 %.

Разпределение

Ривастигмин се свързва с плазмените протеини в приблизително 40 %. Лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има предполагаем обем на разпределение в диапазона 1,8 – 2,7 l/kg.

Метаболизъм

Ривастигмин се метаболизира бързо и в голяма степен (плазмен полуживот приблизително 1 час), главно посредством холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro*, този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10 %). Въз основа на доказателства, получени от *in vitro* проучвания и проучвания при животни, главните цитохром P450 ензими са в малка степен ангажирани в метаболизма на ривастигмин. Общият плазмен клирънс на ривастигмин е бил приблизително 130 l/h след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/h след интравенозно приложена доза от 2,7 mg.

Отделяне

Непроменен ривастигмин не се намира в урината; бъбречната екскреция на метаболити е главният път на елиминация. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин, бъбречната елиминация е била бърза и посъщество - пълна (>90 %) в рамките на 24 часа. По-малко от 1 % от приложената доза се отделя с фекалиите. При пациентите с болестта на Alzheimer няма натрупване на ривастигмин или декарбамилирани метаболити.

Пациенти в старческа възраст

Макар че бионаличността на ривастигмин е по-голяма при пациенти в старческа възраст, отколкото при млади здрави доброволци, изпитванията при пациенти с Alzheimer на възраст между 50 и 92 години не са показали промяна в бионаличността с възрастта.

Пациенти с чернодробно увреждане

C_{max} на ривастигмин е била приблизително 60 % по-висока, а AUC на ривастигмин е била повече от двукратно по-висока при пациенти с леко до умерено тежко увреждане на черния дроб, в сравнение със здрави субекти.

Пациенти с бъбречно увреждане

C_{max} и AUC на ривастигмин са били повече от двукратно по-високи при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави субекти, все пак не е имало промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мишки и кучета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. При проучвания върху животни не са постигнати граници на безопасност за експозицията на хора поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при бактерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 104 пъти по-висока от максималната клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен.

Липсват доказателства за канцерогенност при проучванията с мишки и плъхове с максимално поносима доза, въпреки че експозицията на ривастигмин и метаболите му е по-ниска от експозицията при хора. Когато се преизчисли към повърхността на тялото, експозицията на ривастигмин и метаболите му е приблизително еквивалентна на максимално препоръчаната доза при хора от 12 mg/ден; обаче, в сравнение с максималната дневна доза при хора, при животни се постига приблизително 6 пъти по-висока експозиция.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретита в кърмата. Проучванията на пероралното прилояване при плъхове и зайци не дава доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Микрокристална целулоза E460

Хипромелоза E464

Силициев диоксид, колоиден обезводнен E551

Магнезиев стеарат E572

Капсулна обвивка:

Железен оксид, жълт E172

Железен оксид, червен E172

Титанов диоксид E171

Желатин E441

Масило за отпечатване - съдържа:

Шеллак

Пропилен гликол

Железен оксид, черен

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Данни за опаковката

Продуктът е опакован в блистери PVC/Алуминий.

Блистерите са опаковани в картонени кутии, съдържащи 28, 56 или 112 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

