

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ Exelon[®], 1,5 mg, kapsule, tvrde

Δ Exelon[®], 3 mg, kapsule, tvrde

Δ Exelon[®], 4,5 mg, kapsule, tvrde

Δ Exelon[®], 6 mg, kapsule, tvrde

INN: rivastigmin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Exelon, 1,5 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 1,5 mg rivastigmina u obliku rivastigmin-hidrogentartarata.

Exelon, 3 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 3 mg rivastigmina u obliku rivastigmin-hidrogentartarata.

Exelon, 4,5 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 4,5 mg rivastigmina u obliku rivastigmin-hidrogentartarata.

Exelon, 6 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 6 mg rivastigmina u obliku rivastigmin-hidrogentartarata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Exelon, 1,5 mg, kapsule, tvrde

Tvrde neprovidne dvodelne želatinske kapsule sa telom žute boje i kapičom žute boje, veličine N^o2, punjene granulisanim praškom skoro bele do svetložute boje, sa odštampanom crvenom oznakom "EXELON 1.5 mg" na telu kapsule.

Exelon, 3 mg, kapsule, tvrde

Tvrde neprovidne dvodelne želatinske kapsule sa telom narandžaste boje i kapičom narandžaste boje, veličine N^o2, punjene granulisanim praškom skoro bele do svetložute boje, sa odštampanom crvenom oznakom "EXELON 3 mg" na telu kapsule.

Exelon, 4,5 mg, kapsule, tvrde

Tvrde neprovidne dvodelne želatinske kapsule sa telom crvene boje i kapičom crvene boje, veličine N^o2, punjene granulisanim praškom skoro bele do svetložute boje, sa odštampanom belom oznakom "EXELON 4.5 mg" na telu kapsule.

Exelon, 6 mg, kapsule, tvrde

Tvrde neprovidne dvodelne želatinske kapsule veličine N^o2, kapa kapsule je crvene, a telo narandžaste boje; kapsule su punjene granulisanim praškom skoro bele do svetložute boje, sa odštampanom crvenom oznakom "EXELON 6 mg" na telu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko lečenje blage do umereno teške Alchajmerove demencije.

Simptomatsko lečenje blage do umereno teške demencije kod pacijenata sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne i nadzire lekar sa iskustvom u dijagnostikovanju i terapiji Alchajmerove demencije ili demencije povezane sa Parkinsonovom bolešću. Dijagnozu treba postaviti u skladu sa važećim smernicama. Terapiju rivastigminom treba započeti samo ukoliko postoji lice koje brine o pacijentu i koje će redovno pratiti da li pacijent uzima lek.

Doziranje

Rivastigmin treba uzimati dva puta na dan, uz jutarnji i večernji obrok. Kapsule treba progutati cele.

Početna doza

1,5 mg dva puta na dan.

Titriranje doze

Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza dobro podnosi, posle najmanje dve nedelje terapije ova doza može se povećati na 3 mg dva puta na dan. Naredna povećanja do 4,5 mg, i potom do 6 mg dva puta na dan treba da se zasnivaju na dobrom podnošenju trenutne doze, i mogu se razmatrati tek nakon dve nedelje terapije tom dozom.

Ako se tokom terapije kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću primeti pojava neželjenih reakcija (npr. mučnina, povraćanje, abdominalni bol ili gubitak apetita), smanjenje telesne mase ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma (npr. tremor), stanje se može izbeći izostavljanjem jedne ili više doza. Ako neželjene reakcije perzistiraju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je pacijent dobro podnosio, ili se terapija može prekinuti.

Doza održavanja

Efektivna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; u cilju postizanja maksimalne terapijske koristi, pacijente treba održavati na najvećoj dozi koju dobro podnose. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta na dan.

Terapija održavanja može da se nastavi sve dok postoji terapijska korist za pacijenta. Prema tome, kliničku korist primene rivastigmina treba redovno procenjivati, posebno kod pacijenata koji se leče dozama manjim od 3 mg dva puta na dan. Ako posle 3 meseca terapije dozom održavanja ne dođe do željene promene brzine smanjenja simptoma demencije, terapiju treba prekinuti. Takođe, prekid terapije treba razmotriti ukoliko više nema dokaza o efikasnosti.

Individualni odgovor na rivastigmin se ne može predvideti. Međutim, veći terapijski efekat zabeležen je kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i umerenom demencijom. Isto tako, veći terapijski efekat zabeležen je kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i vizuelnim halucinacijama (videti odeljak 5.1).

Terapijski efekat nije ispitivan u placebo kontrolisanim ispitivanjima dužim od 6 meseci.

Ponovno uvođenje terapije

Ako se terapija prekine na duže od tri dana, treba je ponovo započeti dozom od 1,5 mg dva puta na dan. Titracija doze se onda obavlja kako je već prethodno opisano.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Ipak zbog povećane izloženosti pacijenata u ovoj populaciji neophodno je pažljivo pratiti preporuke za doziranje u smislu titriranja doze u skladu sa individualnom podnošljivošću, jer se kod pacijenata sa klinički značajnim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega može javiti više neželjenih reakcija zavisnih od doze leka. Primena rivastigmina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, ipak Exelon kapsule se mogu koristiti kod ovih pacijenata uz osigurano pažljivo praćenje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primena leka Exelon u pedijatrijskoj populaciji u terapiji Alchajmerove demencije.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu rivastigmin, na druge derivate karbamata ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Anamneza sa podacima o postojanju reakcija na mestu primene flastera rivastigmina koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Incidenca i težina neželjenih reakcija po pravilu raste pri većim dozama. Ako se terapija privremeno prekine na duže od tri dana, treba je ponovo započeti dozom od 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost pojave neželjenih reakcija (npr. povraćanje).

Reakcije na mestu primene na koži, koje se mogu javiti upotrebom flastera rivastigmina obično su blage do umerene po intenzitetu. Ove reakcije same po sebi, nisu indikacija senzibilizacije. Međutim, primena flastera rivastigmina može dovesti do pojave alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Na alergijski kontaktni dermatitis treba posumnjati ukoliko se reakcija na mestu primene proširi izvan površine koju pokriva flaster, ako postoje dokazi o intenzivnijoj lokalnoj reakciji (npr. povećanje eritema, edem, papule, vezikule) i ako se simptomi značajnije ne povlače u toku 48 sati nakon uklanjanja flastera. U ovim slučajevima, terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.3).

Pacijente kod kojih se jave reakcije na mestu primene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis, prilikom upotrebe flastera rivastigmina i kod kojih je još uvek neophodna terapija rivastigminom, treba prevesti na oralnu upotrebu rivastigmina nakon negativnih nalaza testova na alergiju i pod strogim medicinskim nadzorom. Postoji mogućnost da neki pacijenti senzibilisani na rivastigmin izlaganjem flasteru rivastigmina, možda neće moći da uzimaju rivastigmin u bilo kom drugom farmaceutskom obliku.

Postoje retki izveštaji nakon stavljanja leka u promet, o pacijentima koji su imali diseminovani alergijski dermatitis nakon primene rivastigmina, bez obzira na način primene (oralno, transdermalno). U ovim slučajevima, terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.3).

Pacijente i osobe koje se brinu o pacijentima treba adekvatno obučiti.

Titracija doze: Neželjene reakcije (npr. hipertenzija i halucinacije kod pacijenata sa Alchajmerovom demencijom i pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma, naročito tremora kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću) zabeležene su neposredno nakon povećanja doze. Ove reakcije se mogu povući smanjenjem doze. U ostalim slučajevima, prekinuta je terapija lekom Exelon (videti odeljak 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje i dijareja su doznno zavisni i mogu da se pojave naročito prilikom započinjanja terapije i/ili povećanja doze (videti odeljak 4.8). Ove neželjene reakcije se češće javljaju kod žena. Pacijenti kod kojih se jave znaci ili simptomi dehidracije usled dugotrajnog povraćanja ili dijareje mogu se lečiti intravenskom nadoknadom tečnosti i smanjenjem doze ili prekidom terapije, ako je dehidracija odmah prepoznata i brzo lečena. Dehidracija može biti povezana sa ozbiljnim ishodima.

Kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću je moguć gubitak telesne mase. Primena inhibitora holinesteraze, uključujući i rivastigmin se dovodi u vezu sa gubitkom telesne mase kod ovih pacijenata. Tokom terapije treba kontrolisati telesnu masu pacijenata.

U slučaju teškog povraćanja povezanog sa terapijom rivastigminom, doza se mora prilagoditi na preporučeni način opisan u odeljku 4.2. Neki slučajevi teškog povraćanja su bili povezani sa rupturom ezofagusa (videti odeljak 4.8). Izgleda da se ovakvi događaji naročito javljaju nakon povećanja doze ili pri velikim dozama rivastigmina.

Rivastigmin može uzrokovati bradikardiju koja predstavlja faktor rizika za pojavu *torsades de pointes*, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika. Savetuje se oprez kod pacijenata sa većim rizikom od razvoja *torsades de pointes*, na primer, pacijenti sa dekompenzovanom insuficijencijom srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju ili koji istovremeno koriste lekove za koje je poznato da indukuju produženje QT-intervalu i/ili *torsades de pointes* (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Neophodna je posebna pažnja kada rivastigmin koriste pacijenti sa sindromom bolesnog sinusa, ili poremećajima provođenja (sino-atrijalni blok, atrio-ventrikularni blok) (videti odeljak 4.8).

Rivastigmin može da uzrokuje povećanu sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu. Neophodna je pažnja pri lečenju pacijenata sa aktivnim čišćenjem na želucu ili dvanaestopalačnom crevu ili pacijenata sa predispozicijom za ova stanja.

Inhibitore holinesteraze treba pažljivo propisivati pacijentima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Holinomimetici mogu da izazovu ili da dovedu do pogoršanja stanja kod urinarne opstrukcije i epileptičnih napada. Preporučuje se oprez prilikom lečenja pacijenata sa predispozicijom za ove bolesti.

Upotreba rivastigmina kod pacijenata sa teškom demencijom zbog Alchajmerove bolesti, demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama poremećaja pamćenja (npr. slabljenje kognitivne sposobnosti povezano sa starenjem) nije ispitivana, pa se stoga upotreba u ovim populacijama pacijenata ne preporučuje.

Kao i drugi holinomimetici, rivastigmin može da dovede do pogoršanja ili izazivanja ekstrapiramidalnih simptoma. Pogoršanje stanja pacijenta (uključujući bradikineziju, diskineziju, poremećaj hoda) i povećana incidenca ili težina tremora zabeleženi su kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću (videti odeljak 4.8). U nekim slučajevima, ovi događaji doveli su do prekida terapije rivastigminom (npr. prekid terapije zbog tremora kod 1,7% pacijenata koji su primali rivastigmin u poređenju sa 0% koji su primali placebo). Preporučuje se kliničko praćenje ovih neželjenih reakcija.

Posebne populacije

Kod pacijenata sa klinički značajnim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre može se javiti više neželjenih reakcija (videti odeljke 4.2 i 5.2). Pažljivo se moraju pratiti preporuke za titraciju doze prema individualnoj toleranciji. Primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana. Međutim, lek Exelon se može primenjivati u ovoj grupi pacijenata i neophodno je pažljivo praćenje.

Kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 50 kg mogu se javiti više neželjenih reakcija, pa je veća verovatnoća prekida terapije kod ovih pacijenata zbog neželjenih reakcija.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kao inhibitor holinesteraze, rivastigmin može da pojača dejstvo miorelaksanasa tipa sukcinilholina tokom anestezije. Preporučuje se oprez prilikom odabira anestetika. Po potrebi, može se razmotriti podešavanje doze ili privremeni prekid terapije.

Sa aspekta njegovog farmakodinamskog dejstva i mogućih aditivnih efekata, rivastigmin se ne sme davati istovremeno sa drugim holinomimeticima. Rivastigmin može da utiče na aktivnost antiholinergičkih lekova (npr. oksibutinin, tolterodin).

Aditivni efekti koji dovode do bradikardije (koja može dovesti do sinkope) su bili prijavljivani kod kombinovane primene različitih beta-blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Očekuje se da su kardiovaskularni beta-blokatori povezani sa najvećim rizikom, ali takođe su bili dobijani izveštaji i od pacijenata koji su koristili druge beta-blokatore. Zbog toga je potrebna opreznost kada se rivastigmin koristi u kombinaciji sa beta-blokatorima i drugim lekovima koji izazivaju bradikardiju (npr. III klasa antiaritmika, antagonist kalcijumskih kanala, glikozidi digitalisa, pilokarpin).

S obzirom da bradikardija predstavlja faktor rizika za pojavu *torsade de pointes*, pacijente koji koriste kombinovanu terapiju rivastigmina sa lekovima koji izazivaju *torsade de pointes* –kao što su antipsihotici npr. neki fenotiazini (hlorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin treba pratiti sa oprežnošću i takođe će možda biti potrebno i kliničko praćenje (EKG).

Nije zabeležena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina u ispitivanjima sa zdravim ispitanicima. Upotreba rivastigmin nije uticala na produženje protrombinskog vremena izazvano varfarinom. Nisu zabeležena neželjena dejstva na srčanu sprovodljivost nakon istovremene primene digoksina i rivastigmina.

Zbog metabolizma ovog leka, metaboličke interakcije sa drugim lekovima su malo verovatne, iako rivastigmin može da inhibira metabolizam drugih supstanci koji se odvija preko butirilholinesteraze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rivastigmin i/ili metaboliti prolaze kroz placentu kod gravidnih životinja. Nije poznato da li se ovo dešava i kod ljudi. Nema kliničkih podataka o izlaganju rivastigminu u trudnoći. U peri/postnatalnim ispitivanjima kod pacova, zabeleženo je produženo vreme gestacije. Rivastigmin se ne sme upotrebljavati tokom trudnoće, osim ukoliko je to izričito neophodno.

Dojenje

Kod životinja, rivastigmin se izlučuje u mleko. Nije poznato da li se rivastigmin izlučuje u majčino mleko u humanoj populaciji. Zbog toga žene na terapiji rivastigminom ne treba da doje.

Plodnost

Kod pacova nisu zabeležena neželjena dejstva rivastigmina na plodnost ili reproduktivnu sposobnost (videti odeljak 5.3.). Nisu poznati efekti rivastigmina na plodnost ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Alchajmerova bolest može da izazove postepeno slabljenje sposobnosti upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Pored toga, rivastigmin može da izazove vrtoglavicu i pospanost, naročito na samom početku terapije ili pri povećavanju doze. Kao posledica ovoga, rivastigmin ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Prema tome, sposobnost pacijenata sa demencijom koji primaju rivastigmin da nastave sa aktivnostima kao što su upravljanje vozilom ili rukovanje složenim mašinama treba rutinski da procenjuje ordinirajući lekar.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležene neželjene reakcije su gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), posebno tokom titracije doza. U kliničkim ispitivanjima utvrđeno je da su pacijentkinje podložnije gastrointestinalnim neželjenim reakcijama i gubitku telesne mase, u odnosu na muškarce.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije u Tabeli 1 i Tabeli 2 su navedene prema MedDRA sistemu klasa organa i prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U Tabeli 1 su navedene neželjene reakcije koje su zabeležene kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću lečenih lekom Exelon.

Tabela 1

| | |
|--|--|
| Infekcije i infestacije Veoma retko | Urinarna infekcija |
| Poremećaji metabolizma i ishrane Veoma često Često Nepoznato | Anoreksija Smanjen apetit Dehidracija |
| Psihijatrijski poremećaji Često Često Često Često Povremeno Povremeno Veoma retko Nepoznato | Noćne more Agitacija Konfuzija Anksioznost Insomnija Depresija Halucinacije Agresivnost, Uznemirenost |

| | |
|--|---|
| Poremećaji nervnog sistema Veoma često Često Često Često Povremeno Retko Veoma retko | Vrtoglavica Glavobolja Somnolencija Tremor Sinkopa Epileptični napadi Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti) |
| Kardiološki poremećaji Retko Veoma retko Nepoznato | Angina pectoris Srčana aritmija (npr. bradikardija, atrio-ventrikularni blok, atrijalna fibrilacija i tahikardija) Sindrom bolesnog sinusnog čvora |
| Vaskularni poremećaji Veoma retko | Hipertenzija |
| Gastrointestinalni poremećaji Veoma često Veoma često Veoma često Često Retko Veoma retko Veoma retko Nepoznato | Mučnina Povraćanje Dijareja Abdominalni bol i dispepsija Ulkusi na želucu i duodenumu Gastrointestinalna hemoragija Pankreatitis Pojedinačni slučajevi teškog povraćanja povezani sa rupturom ezofagusa (videti odeljak 4.4) |
| Hepatobilijarni poremećaji Povremeno Nepoznato | Povećane vrednosti testova funkcije jetre Hepatitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često Retko Nepoznato | Hiperhidroza Osip Svrab, alergijski dermatitis (diseminovan) |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene Često Često Povremeno | Zamor i astenija Opšta slabost Pad |
| Ispitivanja Često | Gubitak telesne mase |

Sledeće dodatne neželjene reakcije su zabeležene kod upotrebe Exelon transdermalnih flastera: delirijum, pireksija, smanjen apetit, urinarna inkontinencija (često), psihomotorna hiperaktivnost (povremeno), eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis (nepoznato).

Tabela 2 pokazuje neželjene reakcije koje su zabeležene tokom sprovedenih kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću koji su bili na terapiji lekom Exelon kapsule tvrde.

Tabela 2

| | |
|---|--|
| Poremećaj metabolizma i ishrane Često Često | Smanjen apetit Dehidracija |
| Psihijatrijski poremećaji Često Često Često Često Često Nepoznato | Insomnija Anksioznost Uznemirenost Vizuelne halucinacije Depresija Agresivnost |
| Poremećaji nervnog sistema Veoma često Često Često Često Često Često Često Često Često Povremeno | Tremor Vrtoglavica Somnolencija Glavobolja Parkinsonova bolest (pogoršanje) Bradikinezija Diskinezija Hipokinezija Rigidnost tipa "zupčanika" Distonija |
| Kardioiološki poremećaji Često Povremeno Povremeno Nepoznato | Bradikardija Atrijalna fibrilacija Atrioventrikularni blok Sindrom bolesnog sinusnog čvora |
| Vaskularni poremećaji Često Povremeno | Hipertenzija Hipotenzija |
| Gastrointestinalni poremećaji Veoma često Veoma često Često Često Često | Mučnina Povraćanje Dijareja Abdominalni bol i dispepsija Hipersekrecija pljuvačke |
| Hepatobilijarni poremećaji Nepoznato | Hepatitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često Nepoznato | Hipehidroza Alergijski dermatitis (diseminovani) |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | |
| Veoma često Često Često Često | Pad Zamor i astenija Poremećaji hoda Parkinsonov hod |

Sledeća dodatna neželjena reakcija je bila uočena u ispitivanju kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću, na terapiji Exelon transdermalnim flasterima: agitacija (često).

U Tabeli 3 navodi se broj i procenat pacijenata iz jednog specifičnog kliničkog ispitivanja koje je trajalo 24 nedelje i sprovedeno je sa lekom Exelon kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću, sa unapred definisanim neželjenim događajima koji mogu da odražavaju pogoršanje simptoma parkinsonizma.

Tabela 3

| Unapred definisani neželjeni događaji koji mogu da odražavaju pogoršanje simptoma parkinsonizma kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću | Exelon n (%) | Placebo n (%) |
|--|-------------------------|--------------------------|
| Ukupan broj ispitivanih pacijenata | 362 (100) | 179 (100) |
| Ukupan broj pacijenata sa unapred definisanim neželjenim događajem (događajima) | 99 (27,3) | 28 (15,6) |
| Tremor | 37 (10,2) | 7 (3,9) |
| Pad | 21 (5,8) | 11 (6,1) |
| Parkinsonova bolest (pogoršanje) | 12 (3,3) | 2 (1,1) |
| Hipersekrecija pljuvačke | 5 (1,4) | 0 |
| Diskinezija | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| Parkinsonizam | 8 (2,2) | 1 (0,6) |
| Hipokinezija | 1 (0,3) | 0 |
| Poremećaj pokreta | 1 (0,3) | 0 |
| Bradikinezija | 9 (2,5) | 3 (1,7) |
| Distonija | 3 (0,8) | 1 (0,6) |
| Poremećaj hoda | 5 (1,4) | 0 |
| Rigidnost mišića | 1 (0,3) | 0 |
| Poremećaj ravnoteže | 3 (0,8) | 2 (1,1) |
| Mišićno-skeletna ukočenost | 3 (0,8) | 0 |
| Rigori | 1 (0,3) | 0 |
| Motorna disfunkcija | 1 (0,3) | 0 |

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana ni sa kakvim kliničkim znacima ili simptomima i skoro svi ovi pacijenti su nastavili terapiju rivastigminom 24 h nakon predoziranja.

Holinergička toksičnost je prijavljena sa muskarinskim simptomima koji su uočeni kod umerenog trovanja kao što su mioza; crvenilo; gastrointestinalni poremećaji kao što su bol u stomaku mučnina, povraćanje i dijareja; bradikardija; bronhospazam i povećana bronhijalna sekrecija; hiperhidroza; nevoljno mokrenje i/ili defekacija; pojačano suženje oka, hipotenzija i hipersekrecija pljuvačke.

U težim slučajevima mogu se pojaviti i nikotinski efekti kao što su mišićna slabost, fascikulacije, epileptični napadi i respiratorni arrest sa mogućim fatalnim ishodom.

Dodatno je, nakon stavljanja leka u promet, bilo slučajeva vrtoglavice, tremora, glavobolje, somnolencije, stanja konfuzije, hipertenzije, halucinacija i stanja opšte slabosti.

Terapija

Budući da rivastigmin ima poluvreme eliminacije iz plazme oko 1 sat, a da je trajanje inhibicije acetilholinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja ne primenjuje naredna doza rivastigmina u naredna 24 sata. Kada je predoziranje praćeno teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti upotrebu antiemetika. Ako je neophodno, treba primeniti simptomatsku terapiju i zbog drugih neželjenih reakcija.

Kod izraženijeg predoziranja može se koristiti atropin. Preporučuje se početna doza od 0,03 mg/kg intravenski primenjenog atropin-sulfata, a naredne doze davati na osnovu kliničkog odgovora. Ne preporučuje se upotreba skopolamina kao antidota.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; antiholinesteraze

ATC šifra: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilholinesteraze i butirilholinesteraze karbamatnog tipa za koji se smatra da olakšava holinergičku neurotransmisiju tako što usporava razgradnju acetilholina, koji oslobađaju funkcionalno neizmenjeni holinergički neuroni. Stoga, rivastigmin može imati povoljno dejstvo na holinergički posredovani deficit kognitivne funkcije kod demencije povezane sa Alchajmerovom bolešću i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljnim enzimima stvara kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira te enzime. Kod zdravih, mladih muškaraca, oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilholinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tečnosti za otprilike 40% u prvih 1,5 sati nakon primene. Aktivnost ovog enzima vraća se na početni nivo oko 9 sati nakon postizanja maksimalnog inhibitornog dejstva. Kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću, inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tečnosti koja se postiže rivastigminom, bila je dozno-zavisna kod primene doza do 6 mg dva puta na dan, što je bila najveća ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze u cerebrospinalnoj tečnosti kod 14 pacijenata sa Alchajmerovom bolešću lečenih rivastigminom bila je slična inhibiciji AChE.

Klinička ispitivanja kod Alchajmerove demencije

Efikasnost rivastigmina utvrđena je upotrebom tri nezavisne skale za procenu, za određeno područje, a procene su rađene u periodičnim intervalima tokom šestomesečnog perioda terapije. Te tri skale su: ADAS-Cog (engl. *Alzheimer's Disease Assesment Scale – Cognitive subscale*, Skala procene Alchajmerove bolesti - meri se kognitivna funkcija), CIBIC-Plus (engl. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, sveobuhvatna globalna procena pacijenta od strane lekara koja uključuje i podatke dobijene od negovatelja), i PDS (engl. *Progressive Deterioration Scale*, procena svakodnevnih aktivnosti koje daje negovatelj, koja obuhvata održavanje lične higijene, hranjenje, oblačenje, uobičajene kućne poslove kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentisanja u okruženju, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na finansije, itd.).

Pacijenti koji su učestvovali u ispitivanju su imali na skali MMSE (engl. *Mini-Mental State Examination – kratki pregled mentalnog stanja*) vrednost 10–24 poena.

U Tabeli 4 u nastavku su prikazani rezultati pacijenata koji su imali klinički relevantan odgovor, objedinjeni iz dva ispitivanja sa fleksibilnim doziranjem od tri pivotalna, multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 nedelja koja su obuhvatila pacijente sa blagom do umereno teškom Alchajmerovom demencijom. Klinički relevantno poboljšanje u ovim ispitivanjima je bilo definisano unapred kao najmanje 4 poena na ADAS-Cog skali, poboljšanje na CIBIC-Plus, ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS skali.

Dodatno, *post-hoc* definicija odgovora data je u istoj tabeli. Sekundarna definicija odgovora je zahtevala poboljšanje na ADAS-Cog 4 ili više poena, odsustvo pogoršanja na CIBIC-Plus skali, i odsustvo pogoršanja na PDS skali. Prosečna korišćena dnevna doza kod onih ispitanika koji su imali odgovor u grupi koja je primala 6–12 mg, iznosila je u skladu sa ovom definicijom 9,3 mg. Važno je napomenuti da su skale korišćene za ovu indikaciju različite, i da direktno poređenje rezultata za različite lekove nije validno.

Tabela 4

| | Pacijenti sa klinički značajnim odgovorom (%) | | | |
|---|---|------------------|--|------------------|
| | Pacijenti predviđeni za terapiju (engl. <i>intent to treat</i> , ITT) | | Poslednje zapažanje prosleđeno dalje (engl. <i>Last Observaton Carried Forward</i> , LOCF) | |
| Mera odgovora | Rivastigmin 6-12 mg N=473 | Placebo N=472 | Rivastigmin 6-12 mg N=379 | Placebo N=444 |
| ADAS-Cog: poboljšanje za najmanje 4 poena | 21*** | 12 | 25*** | 12 |
| CIBIC-Plus: poboljšanje | 29*** | 18 | 32*** | 19 |
| PDS: poboljšanje od najmanje 10% | 26*** | 17 | 30*** | 18 |
| Poboljšanje od najmanje 4 poena na ADAS-Cog, bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS | 10* | 6 | 12** | 6 |

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

Klinička ispitivanja kod demencije povezane sa Parkinsonovom bolešću

Efikasnost rivastigmina kod demencije povezane sa Parkinsonovom bolešću pokazana je u jednom multicentričnom, dvostruko-slepom, placebo kontrolisanom osnovnom ispitivanju u trajanju od 24 nedelje, kao i u njenoj otvorenoj produženoj fazi koja je trajala još 24 nedelje. Pacijenti uključeni u ovo ispitivanje su imali MMSE (engl. *Mini-Mental State Examination*, kratki pregled mentalnog stanja) vrednost od 10 do 24 poena. Efikasnost je utvrđena upotrebom dve nezavisne skale koje su procenjivane u redovnim intervalima tokom šestomesečne terapije, kako je prikazano u tabeli 5: ADAS-Cog, mera kognitivne funkcije i globalna mera ADCS-CGIC (engl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*, ispitivanje kooperativnosti pacijenata sa Alchajmerovom bolešću - globalna procena lekara o promeni kod pacijenata).

Tabela 5

| Demencija povezana sa Parkinsonovom bolešću | ADAS-Cog Exelon | ADAS-Cog Placebo | ADCS-CGIC Exelon | ADCS-Placebo |
|--|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| Populacija ITT + RDO | (n=329) | (n=161) | (n=329) | (n=165) |
| Srednja vrednost pre početka terapije ± SD | 23,8 ± 10,2 | 24,3 ± 10,5 | np | np |
| Prosečna promena nakon 24 nedelje ± SD | 2,1 ± 8,2 | -0,7 ± 7,5 | 3,8 ± 1,4 | 4,3 ± 1,5 |
| Razlika prilagođena za terapiju | | 2,88 ¹ | | np |
| p-vrednost u odnosu na placebo | | <0,001 ¹ | | 0,007 ² |
| Populacija ITT - LOCF | (n=287) | (n=154) | (n=289) | (n=158) |
| Srednja vrednost pre početka terapije ± SD | 24,0 ± 10,3 | 24,5 ± 10,6 | np | np |
| Prosečna promena nakon 24 nedelje ± SD | 2,5 ± 8,4 | -0,8 ± 7,5 | 3,7 ± 1,4 | 4,3 ± 1,5 |
| Razlika prilagođena za terapiju | | 3,54 ¹ | | np |
| p-vrednost u odnosu na placebo | | <0,001 ¹ | | <0,001 ² |

np- nije primenljivo

¹ Na osnovu ANCOVA sa terapijom i zemljom kao faktorima, i početnom vrednošću ADAS-Cog kao kovarijantom. Pozitivna promena ukazuje na poboljšanje.

² Prosečne vrednosti su prikazane samo zbog preglednosti, a analiza po kategorijama izvršena je korišćenjem *van Elteren*-ovog testa

ITT (engl. *Intent-To-Treat*): pacijenti predviđeni za terapiju; RDO (engl. *Retrieved Drop Outs*): slučajevi koji su izašli iz studije, a uzeti su u obzir; LOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): poslednje zapažanje prosleđeno dalje.

Iako je terapijsko dejstvo pokazano na ukupnoj ispitivanoj populaciji, ovi podaci ukazuju da je veći terapijski efekat u odnosu na placebo uočen u podgrupi pacijenata sa umerenom demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću. Slično tome, veći terapijski efekat zabeležen je kod pacijenata sa vizuelnim halucinacijama (videti Tabelu 6).

Tabela 6

| Demencija povezana sa Parkinsonovom bolešću | ADAS-Cog Exelon | ADAS-Cog Placebo | ADAS-Cog Exelon | ADAS-Cog Placebo |
|---|---|------------------|---|------------------|
| | Pacijenti sa vizuelnim halucinacijama | | Pacijenti bez vizuelnih halucinacija | |
| Populacija ITT + RDO | (n=107) | (n=60) | (n=220) | (n=101) |
| Prosečna vrednost pre početka terapije ± SD | 25,4 ± 9,9 | 27,4 ± 10,4 | 23,1 ± 10,4 | 22,5 ± 10,1 |
| Prosečna promena nakon 24 nedelje ± SD | 1,0 ± 9,2 | -2,1 ± 8,3 | 2,6 ± 7,6 | 0,1 ± 6,9 |
| Razlika prilagođena za terapiju | 4,27 ¹ | | 2,09 ¹ | |
| p-vrednost u odnosu na placebo | 0,002 ¹ | | 0,015 ¹ | |
| | Pacijenti sa umerenom demencijom (MMSE 10-17) | | Pacijenti sa blagom demencijom (MMSE 18-24) | |
| Populacija ITT + RDO | (n=87) | (n=44) | (n=237) | (n=115) |
| Prosečna vrednost pre početka terapije ± SD | 32,6 ± 10,4 | 33,7 ± 10,3 | 20,6 ± 7,9 | 20,7 ± 7,9 |
| Prosečna promena nakon 24 nedelje ± SD | 2,6 ± 9,4 | -1,8 ± 7,2 | 1,9 ± 7,7 | -0,2 ± 7,5 |
| Razlika prilagođena za terapiju | 4,73 ¹ | | 2,14 ¹ | |
| p-vrednost u odnosu na placebo | 0,002 ¹ | | 0,010 ¹ | |

¹ Na osnovu ANCOVA sa terapijom i zemljom kao faktorima, i početnom vrednošću ADAS-Cog kao kovarijantom. Pozitivna promena ukazuje na poboljšanje.

ITT (engl. *Intent-To-Treat*): pacijenti predviđeni za terapiju; RDO (engl. *Retrieved Drop Outs*): slučajevi koji su izašli iz studije, a uzeti su u obzir

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka Exelon u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji Alchajmerove demencije i u terapiji demencije kod pacijenata sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Rivastigmin se brzo i u potpunosti resorbuje. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko 1 sat. Kao posledica interakcije rivastigmina sa ciljnim enzimom, povećanje biorasploživosti je oko 1,5 puta veće od onog koje se očekuje kod povećanja doze. Apsolutna biorasploživost nakon primene doze od 3 mg iznosi oko 36%±13. Primena rivastigmina sa hranom odlaže resorpciju (t_{max}) za 90 minuta i smanjuje vrednost C_{max} , a povećava PIK za približno 30%.

Distribucija

Vezivanje rivastigmina za proteine plazme iznosi približno 40%. Rivastigmin lako prolazi krvno-moždanu barijeru i ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8–2,7 L/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se brzo i u velikoj meri metaboliše (poluvreme eliminacije iz plazme je približno 1 sat), prvenstveno hidrolizom posredovanom holinesterazom do dekarbamilovanog metabolita. *In vitro*, ovaj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilholinesteraze (<10%).

Na osnovu *in vitro* studija, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji se metabolišu putem sledećih citohromskih izoenzima: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na osnovu dokaza iz ispitivanja na životinjama, glavni izoenzimi citohroma P450 su minimalno uključeni u metabolizam rivastigmina. Ukupni klirens rivastigmina iz plazme iznosio je približno 130 L/sat nakon intravenske doze od 0,2 mg i smanjio se na 70 L/sat nakon intravenske doze od 2,7 mg.

Eliminacija

Neizmenjeni rivastigmin nije nađen u urinu; glavni put eliminacije metabolita je izlučivanje putem bubrega. Nakon primene ¹⁴C-rivastigmina, eliminacija preko bubrega je bila brza i skoro potpuno završena (>90%) u roku od 24 sata. Manje od 1% primenjene doze izlučuje se fecesom. Nema nagomilavanja rivastigmina ili dekarbamilovanog metabolita kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću.

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da primena nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23% kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću (n=75 pušača i 549 nepušača) nakon oralne doze kapsula rivastigmina do 12 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe

Iako je bioraspoloživost rivastigmina veća kod starijih pacijenata, nego kod mladih, zdravih ispitanika, studije kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću starosti između 50 i 92 godine nisu pokazala promene bioraspoloživosti povezane sa godinama starosti.

Oštećenje funkcije jetre

Vrednost C_{max} rivastigmina bila je otprilike 60% veća, a vrednost PIK rivastigmina je bila više nego dvostruko veća kod ispitanika sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nego kod zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije bubrega

Vrednosti C_{max} i PIK rivastigmina bile su više nego dvostruko veće kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega nego kod zdravih ispitanika; međutim, kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, nije bilo promena vrednosti C_{max} i PIK rivastigmina.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kod pacova, miševa i pasa otkrila su samo dejstva povezana sa prekomernim farmakološkim dejstvom. Nije zapažena toksičnost na ciljnim organima. Zbog osetljivosti korišćenog životinjskog modela, nisu utvrđene bezbedne granice izlaganja za humanu populaciju.

Rivastigmin se nije pokazao mutagenim u standardnoj bateriji testova *in vitro* i *in vivo*, osim u testu hromozomskih aberacija na humanim perifernim limfocitima u dozi koja je 10⁴ puta veća od maksimalne

kliničke izloženosti. Mikronukleusni test *in vivo* bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 takođe nije pokazao genotoksični potencijal.

Nije bilo dokaza o karcinogenosti u ispitivanjima na miševima i pacovima pri maksimalnoj dozi koja se dobro podnosi, iako je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila manj od kliničke izloženosti ljudi. Kada je preračunata na površinu tela, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno ekvivalentna maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; međutim, kada je upoređena sa maksimalnom dozom za ljude, kod životinja se postiže otprilike šest puta veća.

Kod životinja, rivastigmin prolazi kroz placentu i izlučuje se u mleko. Oralne studije kod bremenitih ženki pacova i kunića nisu ukazale na teratogeni potencijal rivastigmina. U oralnim ispitivanjima na mužjacima i ženkama pacova nisu zabeležena neželjena dejstva rivastigmina na plodnost ili reproduktivnu sposobnost roditeljske generacije ili potomaka roditelja.

Blagi potencijal rivastigmina na iritaciju oka/sluzokože je zabeležen u ispitivanju sa kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Exelon, 1,5 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule, tvrde:

celuloza, mikrokristalna;
magnezijum-stearat;
hipromeloza;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Sastav kapsule, tvrde, kapica/telo:

želatin;
gvožđe(III) oksid, žuti (E172);
titan-dioksid (E171).

Sastav mastila:

šelak;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Exelon, 3 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule, tvrde:

celuloza, mikrokristalna;
magnezijum-stearat;
hipromeloza;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Sastav kapsule, tvrde, kapica/telo:

želatin;
gvožđe(III) oksid, žuti (E172);
gvožđe(III) oksid, crveni (E172);
titan-dioksid (E171).

Sastav mastila:

šelak;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Exelon, 4,5 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule, tvrde:

celuloza, mikrokrystalna;
magnezijum-stearat;
hipromeloza;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Sastav kapsule, tvrde, kapica/telo:

želatin;
gvožđe(III) oksid, žuti (E172);
gvožđe(III) oksid, crveni (E172);
titan-dioksid (E171).

Sastav mastila:

šelak;
titan-dioksid (E171).

Exelon, 6 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule, tvrde:

celuloza, mikrokrystalna;
magnezijum-stearat;
hipromeloza;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Sastav kapsule, tvrde, kapica/telo:

želatin;
gvožđe(III) oksid, žuti (E172);
gvožđe(III) oksid, crveni (E172);
titan-dioksid (E171).

Sastav mastila:

šelak;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C.
Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski blister sa 14 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 14 kapsula, tvrdih (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Exelon, 1,5 mg, kapsule, tvrde: 515-01-03473-19-001

Exelon, 3 mg, kapsule, tvrde: 515-01-03474-19-001

Exelon, 4,5 mg, kapsule, tvrde: 515-01-03476-19-001

Exelon, 6 mg, kapsule, tvrde: 515-01-03478-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.01.1999.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.05.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2020.