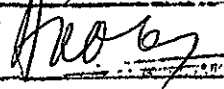


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарственото средство

Exelon 2 mg/ml Oral solution

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение №2 към Решение № 5 185/30.12.1999	
585/21.09.99	

2. Качествен и количествен състав

1 ml разтвор съдържа активна съставка rivastigmine hydrogen tartarate, еквивалентен на 2.0 mg rivastigmine база.

3. Лекарствена форма

Перорален разтвор

4. Клинични данни

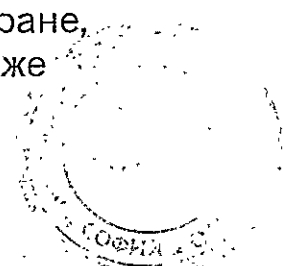
4.1 Показания

Симптоматично лечение на лека до умерена степен на Алцхаймерова деменция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение : Лечението трябва да започне и да се провежда под контрола на лекар с опит в диагностицирането и лечението на Алцхаймерова деменция. Диагнозата се поставя според общоприетите принципи. Лечението трябва да започне само в случай, че има на разположение болногледач/ка , който редовно да контролира приема на лекарственото средство от страна на пациента.

Ривастигмин перорален разтвор се прилага два пъти дневно. Предписаното количество разтвор се изтегля от шишето с помощта на спринцовката за перорално дозиране, която се намира в опаковката. Пероралният разтвор може да се приема директно от спринцовката. Ривастигмин перорален разтвор и ривастигмин капсули са взаимозаменяеми, приложени в еднакви дозировки.



Начална дозировка : два пъти дневно по 1.5mg

Титриране на дозата : Препоръчаната начална доза е 2 пъти дневно по 1.5 mg При добра поносимост на тази дозировка от страна на пациента в продължение най-малко на две седмици, тя може да се повиши до прием на 2 пъти дневно по 3 mg. Следващи евентуални корекции на дозата до прием на 2 пъти дневно по 4.5 mg, а след това и до 2 пъти по 6 mg, също трябва да се базират на добрата поносимост спрямо предходната доза.

В случай, че по време на лечение се наблюдават нежелани лекарствени реакции /напр. гадене, повръщане, коремна болка или загуба на апетит/, както и понижаване на телло, необходимо е да се пропусне прием на една или повече дози. В случай, че нежеланите лекарствени реакции персистират, дневната доза трябва да се понижи до предходната дозировка, която е била добре понесена от пациента.

Поддържаща доза : Ефективната терапевтична доза е 3-6 mg 2 пъти дневно, ~~до 3-6 mg~~, за постигане на максимален терапевтичен ефект пациентите трябва да бъдат на поддържащо лечение с възможно най-високата доза, която се понася добре от тях. Препоръчаната максимална доза е 2 пъти дневно по 6mg. Поддържащото лечение може да продължи, докато се отчита клиничен ефект за пациента. Поради това ефективността от лечението с ривастигмин трябва да се преценява редовно, особено при пациенти, лекувани с дози по-ниски от 2 пъти дневно по 3mg. При изчерпване на терапевтичния ефект трябва да се обсъди евентуално преустановяване на лечението. Индивидуалното повлияване от rivastigmine не може да бъде прогнозирано.

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

Бъбречна и чернодробна недостатъчност : тъй като плазмените концентрации се повишават при бъбречна или лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност,



препоръките за увеличение на дозата според индивидуалната поносимост трябва стриктно да се спазват.

Деца :

Ривастигмин не се препоръчва за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Приемът на това лекарствено средство е противопоказан при пациенти с:

- данни за свръхчувствителност към ривастигмин, други производни на карбамат или към някоя от помощните съставки;
- тежка степен на чернодробна недостатъчност, тъй като не са проведени проучвания при тази група болни.

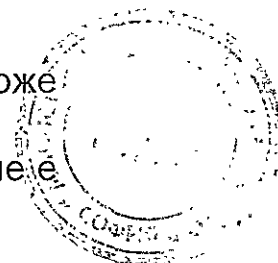
4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Приложението на ривастигмин от пациенти с тежка Алцхаймерова деменция, други видове деменция или друг вид засягане на паметта /напр. свързан с възрастта когнитивен спад/ не е проучвано.

Обикновено в началото на лечението и/или при повишаване на дозата може да се появят стомашно-чревни смущения - гадене и повръщане, които се срещат по-често при жени. Пациентите с болест на Алцхаймер отслабват на тегло, което се свързва с приема на холинестеразни инхибитори, включително и ривастигмин. По време на лечението трябва да се проследява теглото на пациента.

Както и при другите холиномиметици, е необходимо повишено внимание при прилагането на ривастигмин при пациенти със заболяване на синусовия възел или дефекти в проводимостта_/синусо-атриален блок, атрио-вентрикуларен блок/.

Както и другите холинергични средства ривастигмин може да доведе до повишена киселинност на стомашната секреция. Независимо, че честотата на пептични язви не е



увеличена при прием на ривастигмин в сравнение с плацебо, лечението на пациенти с активни стомашни или дуоденални язви, както и болни с данни за предразположение към такива заболявания, трябва да се извършва с повишено внимание.

Необходима е внимателна преценка при предписване на холинестеразни инхибитори при пациенти с астма или с обструктивно белодробно заболяване в анамнезата.

Холиномиметици могат да предизвикат или да изострят обструкцията и спазъм на пикочните пътища. Въпреки, че това явление не е било наблюдавано при употреба на ривастигмин, лечението на пациенти, предразположени към такива заболявания, трябва да се извършва много внимателно.

Една от помощните съставки на Exelon перорален разтвор е натриев бензоат.

Има данни, че бензоевата киселина дразни в лека степен кожата, очите и лигавиците.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Като холинестеразен инхибитор, ривастигмин може да усилва ефектите на релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия.

Предвид фармакодинамичните му свойства, ривастигмин не трябва да се предписва едновременно с други холиномиметици и може да взаимодейства с антихолинергични медикаменти.

При проучвания, проведени със здрави доброволци не е било отчетено фармакокинетично взаимодействие между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин. Увеличеното протромбиново време, индуцирано от варфарин, не се повлиява от приема на ривастигмин. Не е било наблюдавано неблагоприятно влияние върху сърдечната проводимост при едновременна употреба на дигоксин и ривастигмин.



Като се има предвид метаболизма на ривастигмин, не се очакват метаболитни лекарствени взаимодействия, независимо, че той може да инхибира медиацията от бутилхолинестераза метаболизъм на други лекарствени средства.

4.6 Употреба по време на бременност и кърмене.

Бременност: Няма данни за влияние по отношение на фертилитета или ембриофеталното развитие при плъхове и зайци, освен при дози, токсични за майката. При перипартални проучвания на плъхове се наблюдава удължаване на гестационното време. Безопасността на ривастигмин по отношение бременността при хора не е проучена, в резултат на което препаратът може да се прилага при бременни жени само в случай, че потенциалната полза надвишава евентуалния риск за плода.

Кърмене: Установено е, че при животни ривастигмин се екскретира в кърмата. Не е известно, дали това се осъществява и при хора, поради което жени, приемащи ривастигмин, не трябва да кърмят.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може постепенно да влоши способността за шофиране и работа с машини. Освен това ривастигмин може да предизвика поява на световъртеж и сънливост, главно в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Поради това способността на пациентите с болест на Алцхаймер да шофират или да работят с машини по време на употреба на ривастигмин, трябва внимателно да се прецени от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-разпространените нежелани лекарствени реакции /честота $\geq 5\%$ и двойно по-голяма от тази при плацебо/ са астения, анорексия, световъртеж, гадене, сънливост и повръщане.



При жените са отчетени по-чести изяви на гадене, повръщане, загуба на апетит и понижение на теллото.

Други обичайни нежелани лекарствени реакции /честота $\geq 5\%$ и \geq в сравнение с плацебо/ са коремни болка, инцидентна травма, повишена възбудимост, обърканост, депресия, диария, диспепсия, главоболие, безсъние, инфекции на горните дихателни пътища и на пикочните пътища.

Други обичайни нежелани реакции: повишено изпотяване, загуба на съзнание, загуба на телло и тремор.

Рядко са наблюдавани *angina pectoris*, стомашно-чревни кръвоизливи и синкоп.

Не са отчетени значими промени в лабораторните показатели.

4.9 Предозиране

Симптоми : Случайното предозиране рядко е било свързано с клинично значими прояви или симптоми, в резултат на което при почти всички пациенти лечението с ривастигмин не е било преустановено. Наблюдаваните прояви включвали гадене, повръщане и диария. В повечето случаи не е била необходима лекарска намеса. В един случай са били погълнати 46 mg; след проведено консервативно лечение, пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа.

Лечение : Тъй като плазменият полуживот на ривастигмин е около 1 час, а продължителността на инхибиране на ацетилхолинестераза е около 9 часа, се препоръчва в случаите на безсимптомно предозиране, да не се дава нова доза ривастигмин през следващите 24 часа. При предозиране с прояви на силно гадене и повръщане би могло да се пристъпи към прилагане на антиеметични средства. При необходимост би могло да се предприеме симптоматично лечение на другите нежелани реакции.



При масивно предозиране може да се приложи атропин. Препоръчва се начална доза 0.03 mg/kg атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничното повлияване. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

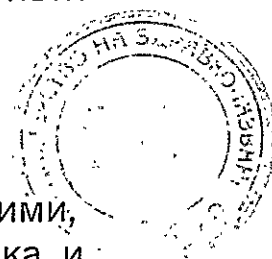
Фармакотерапевтична група: Инхибитор на ацетилхолинестераза; АТС код: N07AA.

Ривастигмин е ацетилхолинестеразен инхибитор от групата на карбаматите, за който се приема, че улеснява холинергичната невротрансмисия, посредством забавяне разпада на ацетилхолин, освободен от холинергичните неврони със запазена функция. По този начин ривастигмин може да подобри холинергично медираната когнитивна недостатъчност при болест на Алцхаймер.

Ривастигмин взаимодейства с прицелния си ензим, като образува ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензима. При хора перорална доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата в CSF с приблизително 40% през първите 1.5 часа след приема му. Активността на ензима се връща към базовата стойност около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на ацетилхолинестеразата в CSF под действието на ривастигмин е дозозависимо от дозировка до 6 mg два пъти дневно - максималната доза, която е била проучвана.

Клинични изпитвания

Ефективността на Exelon е установена чрез три независими, специфични за областта на приложение, начина за оценка, и извършвани периодично по време на 6 месечния период на



лечение метода. Те включват: ADAS-Cog /определяне на познавателните способности въз основа на възможностите за изпълнение/ , CIBIC-Plus /задълбочена обща оценка на състоянието на пациента от лекаря, в която се включва и съдействието на болногледачката/ и PDS /оценка на ежедневните дейности на пациенти, която се дава от болногледача, включваща лична хигиена, хранене, обличане, домашни задължения - пазаруване, съхраняване способността за ориентиране в обстановката, както и включване в дейност, свързана с финанси/.

В таблица 1 са отразени резултатите от 3 основни 26 седмични мултицентрови проучвания относно клинически значимо повлияни пациенти с леко до умерено изразена деменция на Алцхаймер, които били третирани с две, определени в зависимост от състоянието на болния дози. В тези проучвания по принцип за клинично значимо било прието отбелязване на поне четириседмично подобрене на ADAS-Cog, подобрене на CIBIC-Plus, или най-малко 10% подобрене на PDS.

Клинично значимото подобрене в тези изпитвания е дефинирано а priori като подобряване на ADAS-Cog с поне 4 точки , подобряване на CIBIC-Plus или поне 10% подобряване на PDS.

Освен това в таблицата е дадена и post-hoc дефиниция на повлияването, която изисква подобряване на ADAS-Cog с 4 точки и повече, без влошаване на CIBIC и PDS. Средната дневна доза на повлияните пациенти, които отговарят на тази дефиниция и са приемали дози от 6-12 mg , е 9.3 mg. Важно е да се отбележи, че оценъчните скали, които се използват при това изследване варират и не може да се извърши реално сравнение на резултатите с други, различни от ривастигмин лечебни средства.



Таблица N 1

Пациенти с клинично значим терапевтичен отговор /%/				
		Предназначени за лечение		Последно извършено наблюдение
Измерен отговор	Ривастигмин 6-12 mg N=473	Плацебо N= 472	Ривастигмин 6-12 mg N= 379	Плацебо N= 444
ADAS-Cod: подобряване с поне 4 точки	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus : подобрене	29***	18	32***	19
PDS: подобряване с поне 10 %	26***	17	30***	18
Поне с 4 точки подобряване на ADAS-cod без влошаване на CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция : Ривастигмин се абсорбира бързо и цялостно. Максимални плазмени концентрации се достигат приблизително за 1 час. Вследствие на взаимодействието му с прицелния ензим, увеличението на бионаличността при увеличение на дозата му е около 1.5 пъти по-голямо от очакваното. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около $36\% \pm 13\%$. Приемът на ривастигмин капсули по време на хранене забавя абсорбцията / T_{max} / с 90 минути, понижава C_{max} и увеличава AUC с около 30%.

Разпределение : Ривастигмин се свързва слабо с плазмените протеини - приблизително 40%. Той преминава директно през кръвно-мозъчната бариера и обемът му на разпределение е от порядъка на 1.8-2.7 l/kg.

Метаболизъм : Ривастигмин се метаболизира бързо и екстензивно /плазмен полуживот - около 1 час/,

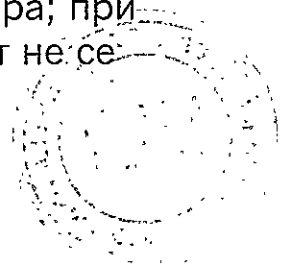
първоначално посредством медирана от холинестеразата хидролиза до декарбамилиран метаболит. "Ин витро" този метаболит инхибира в минимална степен ацетилхолинестераза /<10%/. Според данни от проведените "ин витро" проучвания, както и проучвания при животни, главните цитохромни P450 изоензими се включват много слабо в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е около 130 l/h след венозно приложение на 0.2 mg и намалява до 70 l/h след интравенозно приложение на доза от 2.7 mg.

Екскреция : Непромененият ривастигмин не се открива в урината; основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на метаболитите. След прием на ривастигмин белязан с ^{14}C за 24 часа е било отчетено бързо и цялостно />90%/ бъбречно елиминиране. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фекалиите. Не се наблюдава кумулиране на ривастигмин или на декарбамилирания му метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Пациенти в старческа възраст: При здрави доброволци е била отчетена по-голяма бионаличност на ривастигмин при пациенти в старческа възраст в сравнение с болни в млада възраст, но при страдащи от болест на Алцхаймер на възраст от 50 до 92 години не се наблюдава промяна на бионаличността в зависимост от възрастта.

Пациенти с чернодробна недостатъчност: при пациенти с лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност са били отчетени с около 60% по-висока C_{max} на ривастигмин и два пъти по-висока AUC в сравнение със здрави доброволци.

Пациенти с бъбречна недостатъчност : C_{max} и AUC на ривастигмин са 2 пъти по-високи при нарушена в умерена степен бъбречна функция в сравнение със здрави хора; при пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност не се наблюдават промени в C_{max} и AUC.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията по отношение на токсичност при многократно дозиране при плъхове, мишки и кучета са показали единствено ефекти, свързани с прекомерно усиленото фармакологично действие. Не са били наблюдавани явления на токсичност в прицелните органи. Въз основа на опитите с животни не са били установени границите на безопасност при приложение при хора, поради чувствителността на използваните животински модели.

Ривастигмин не е показал мутагенни ефекти при използвания стандартен набор от тестове "ин витро" и "ин виво", освен предизвиканата хромозомна аберация при теста с човешки периферни лимфоцити в доза 104 пъти по-висока от максималната терапевтична доза. Микронуклеус тест "ин виво" е отрицателен.

Проучванията при мишки и плъхове, проведени с прием на максималната поносима доза, не са показали данни канцерогенност, но степента на излагане към ривастигмин и метаболитите му е по-малка, отколкото при хора. Когато се направят изчисления на съответната при хора телесна повърхност, степента на излагане към ривастигмин и неговите метаболити е приблизително еквивалентна на максималната препоръчана доза при хора - 12 mg/ден. Все пак в сравнение с максималната доза при хора, при животни е била постигната 6 пъти по-висока дозировка.

Данните от проучванията сочат, че при животните ривастигмин преминава в плацентата и се екскретира в кърмата. Пероралният прием на ривастигмин при бременни плъхове и зайци не е довел до прояви на тератогенен ефект.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium benzoate
Citric acid



Sodium Citrate
Quinoline yellow WS dye E 104
Purified water

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Не трябва да се съхранява при температура над 30 °C. Да не се замразява. Опаковката трябва да бъде поставена в изправено положение.

6.5 Данни за опаковката

Шише от тъмно стъкло тип III с обем 120 ml, с осигурена запушалка, потопена тръбичка и самонагласящо се бутало. Пероралният разтвор е придружен от дозираща спринцовка за перорално дозиране, поставена в пластмасова опаковка.

6.6 Указания за употреба

Предписаното количество разтвор трябва да се изтегля от шишето с помощта на дозиращата спринцовка.

7. Притежател на маркетинг оторизация

Novartis Europharm Limited
Winblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH 12 5AB
United Kingdom

8. Първа регистрация на продукта

EU – EMEA – 24.02.1999

