

EXELON® (rivastigmine)

Твърди капсули / hard capsules 3 mg

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exelon hard capsules 3 mg / Екселон твърди капсули 3 mg

Приложение към

разрешение за употреба № 11-11068/01.04.03

674/10.05.05 *Менел***2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка капсула съдържа rivastigmine hydrogen tartrate отговарящ на 3 mg rivastigmine.

За помощните вещества вж. раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

Бял или леко жълтеникав прах в капсула с оранжево капаче и оранжево тяло, с червен надпис "Exelon 3 mg" върху тялото на капсулата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Симптоматично лечение на лека до умерена деменция при болест на Алцхаймер.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Приложение: Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в диагностицирането и лечението на деменцията при болестта на Алцхаймер. Диагнозата трябва да бъде поставена според съвременните препоръки. Терапията с rivastigmine може да се започне само при наличието на човек, който да следи за редовния прием на лекарството от пациента.

Rivastigmine трябва да се приема два пъти дневно, със сутрешното и вечерно хранене. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Начална дозировка : два пъти дневно по 1.5 mg.

Титриране на дозата : Препоръчителна начална доза е 2 пъти дневно по 1.5 mg. При добра поносимост на тази дозировка в продължение най-малко на две седмици, тя може да се повиши до 3 mg два пъти дневно. По-нататъшно повишаване на дозата до 4,5 mg и в последствие до 6 mg два пъти дневно, трябва също да бъде основано на добра поносимост на приеманата към момента доза и повишаване на дозата може да се предприеме най-малко след двуседмична терапия с определена 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 теллото, е необходимо 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 понасяна от пациента.

Поддържаща доза : Ефективната доза е 3 до 6 mg дневно; за постигане на максимален терапевтичен ефект е необходимо пациентите да бъдат лекувани с възможно най-високата добре поносима доза. Препоръчаната максимална дневна доза е 6 mg два пъти дневно.



Поддържащото лечение може да продължи, докато се наблюдават терапевтични ползи за пациента. Ето защо клиничните ползи на rivastigmine трябва да бъдат подлагани периодично на преценка, особено при пациенти, лекувани с дози под 3 mg два пъти дневно. Трябва да се разгледа възможността за преустановяване на терапията ако не се наблюдава терапевтичен ефект. Индивидуалният отговор към rivastigmine не може да бъде предвиден.

Терапевтичният ефект не е бил изследван при плацебо-контролирани клинични проучвания за повече от 6 месеца.

Подновяване на терапията: Ако лечението се прекъсне за повече от няколко дни, терапията трябва да се поднови с 1.5 mg два пъти дневно и дозата да се титрира както е описано по-горе.

Употреба при пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения: Поради повишена експозиция при бъбречни и леки до умерени чернодробни нарушения, се препоръчва титрирането на дозата според индивидуалната поносимост да се следи внимателно (вж. 5.2 Фармакокинетични свойства).

Деца

Rivastigmine не се препоръчва за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Употребата на Exelon е противопоказана при пациенти с:

- свръхчувствителност към rivastigmine, към други производни на карбамата или към някое от помощните вещества на това лекарство
- остро чернодробно нарушение, тъй като лекарството не е било изследвано в тази популация.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Степента на поява и остротата на нежеланите реакции по принцип нараства с увеличаване на дозата. Ако лечението бъде преустановено за повече от няколко дни, то трябва да се възобнови с 1.5 mg два пъти дневно, за да се понижи риска от поява на нежелани реакции (напр. повръщане).

Титриране на дозата: нежелани реакции (напр. хипертония, халюцинации) се наблюдават скоро след увеличаване на дозата. Може да се повлияят положително от понижаване на дозата. В други случаи, терапията с Exelon е била преустановена (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Възможно е да възникнат гастроинтестинални нарушения като гадене и повръщане особено при започване на лечението и/или повишаване на дозата. Нежеланите реакции се наблюдават по-често при жени. При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи теглото. Холинестеразните инхибитори, включително rivastigmine, се свързват със загуба на теглото при тези пациенти. По време на терапията трябва да се наблюдава теглото на пациентите.

Както и при другите холиномиметици, е необходимо повишено внимание при прилагането на Exelon при пациенти със заболяване на синусовия възел или нарушения в проводимостта (синуатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).



Подобно на другите холинергични лекарства, rivastigmine може да причини повишена стомашно-киселинна секреция. Необходимо е повишено внимание при пациенти с активна язва на стомаха или дуоденума и при пациенти, предразположени към подобни състояния.

Холинестеразните инхибитори трябва да се прилагат с внимание при пациенти с анамнеза за астма или обструктивни белодробни заболявания.

Холиномиметиците може да предизвикат или изострят уринарна обструкция и припадъци. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, предразположени към подобни състояния.

Употребата на rivastigmine при пациенти с тежка деменция при болест на Алцхаймер, друг тип деменция или други видове паметови нарушения (напр. свързано с възрастта когнитивно отклонение) не е била проучвана.

Подобно на другите холиномиметици, rivastigmine може да предизвика или да засили екстрапирамидалните симптоми, включително и да доведе до влошаване на пациентите с болест на Паркинсон.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Като холинестеразен инхибитор, rivastigmine може да индуцира ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия.

Имайки предвид фармакодинамичните му ефекти, rivastigmine не трябва да бъде прилаган едновременно с други холиномиметични лекарства; rivastigmine може да окаже влияние върху активността на антихолинергичните лекарства.

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между rivastigmine и digoxin, warfarin, diazepam или fluoxetine в проучвания при здрави доброволци. Увеличението на протромбиновото време, предизвикано от warfarin не се повлиява от приема на rivastigmine. Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху сърдечната проводимост след едновременна употреба на digoxin и rivastigmine.

Според метаболизма на rivastigmine е малко вероятно да се наблюдават метаболитни лекарствени взаимодействия, въпреки че rivastigmine може да инхибира бутирилхолинестераза-медиацията на други лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Няма клинични данни за употреба по време на бременност. Не са наблюдавани промени в репродукционните функции, развитието на ембриона и плода при плъхове и зайци, с изключение при дози свързани с токсичност при майката. В пери- и постнатални проучвания с плъхове се наблюдава увеличение на гестационното време. Rivastigmine не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене: При животни, rivastigmine се екскретира в млякото. Не е установено дали rivastigmine се екскретира с майчиното мляко при човека, поради което пациентки лекувани с rivastigmine не бива да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Болестта на Алцхаймер може да предизвика значително нарушение на способността за шофиране или работа с машини. Освен това, rivastigmine може да предизвика замаяност и сънливост, главно при започване на лечението или при увеличаване на дозата. Ето защо, способността за шофиране или работа с машини при пациенти страдащи от болест на Алцхаймер трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани ефекти са стомашночревни, вкл. гадене (38%) и повръщане (23%), особено по време на титриране на дозата. Пациентите от женски пол в хода на клинични проучвания показват по-голяма податливост на гастроинтестинални нежелани реакции и загуба на тегло спрямо пациентите мъже.

Следните нежеланите реакции, изброени в табл. 1, са били установени както в хода на клинични проучвания с Exelon, така и след въвеждането на Exelon в употреба.

Таблица 1*

Инфекции и инфестации	
<ul style="list-style-type: none"> Уринарна инфекция 	Много рядко
Психиатрични нарушения	
<ul style="list-style-type: none"> Тревожност Обърканост Безсъние Депресия Халюцинации 	Често Често Не често Не често Много рядко
Нарушения в нервната система	
<ul style="list-style-type: none"> Замаяност Главоболие Сънливост Тремор Синкоп Припадъци Екстрапирамидни симптоми (вкл. влошаване при болест на Паркинсон) 	Много често Често Често Често Не често Рядко Много рядко
Сърдечносъдови нарушения	
<ul style="list-style-type: none"> Angina pectoris Сърдечни аритмии (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия) 	Рядко Много рядко
Съдови нарушения	
<ul style="list-style-type: none"> Хипертония 	Много рядко



Стомашночревни нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Гадене • Повръщане • Диария • Загуба на апетит • Коремни болки и диспепсия • Стомашна и дуоденална язва • Стомашночревни кръвоизливи • Панкреатит 	Много често Много често Много често Много често Често Рядко Много рядко Много рядко
Чернодробно-бъбречни нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Повишение на чернодробните функционални тестове 	Много рядко
Кожни и подкожни нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Повишено потоотделяне • Обриви 	Често Рядко
Общи нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Уморяемост и астения • Прилошаване • Инцидентни падания 	Често Често Не често
Проучвания <ul style="list-style-type: none"> • Загуба на телло 	Често

*Нежеланите реакции са представени по честота, от най-чести към по-редки според следната класификация: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не чести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000); много редки (< 1/10000), в това число изолирани случаи.

4.9 Преодозирание

Симптоми: Повечето случаи на преодозирание не са били свързани с клинично значими прояви или симптоми, в резултат на което при почти всички пациенти лечението с rivastigmine не е било преустановено. Наблюдаваните прояви са гадене, повръщане, диария, хипертония и халюцинации. Поради ваготоничната активност на холинестеразните инхибитори върху сърдечната честота, може да възникнат също брадикардия и/или синкоп. В един случай били погълнати 46 mg Exelon; след проведено консервативно лечение, пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа.

Лечение: Тъй като плазменият полуживот на rivastigmine е около 1 час, а продължителността на инхибиране на ацетилхолинестеразата е около 9 часа, се препоръчва в случаите на безсимптомно преодозирание, да не се дава нова доза rivastigmine през следващите 24 часа. При преодозирание 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 тежко предозирване 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: ацетилхолинестеразни инхибитори; АТС код: N06DA03

Rivastigmine е ацетил- и бутирилхолинестеразен инхибитор от групата на карбаматите, за който се приема, че улеснява холинергичната невротрансмисия, посредством забавяне разпада на ацетилхолин, освободен от холинергичните неврони със непроменена функция. По този начин rivastigmine може да подобри холинергично медираната когнитивна недостатъчност при болест на Алцхаймер.

Rivastigmine взаимодейства с прицелните ензими, като образува ковалентно свързан комплекс, който временно дезактивира ензима. При здрави млади мъже перорална доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1.5 часа след приема му. Активността на ензима се връща към изходната стойност около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер, инхибирането на ацетилхолинестеразата в цереброспиналната течност от rivastigmine е дозозависимо при прием до 6 mg/два пъти дневно, най-високата проучвана доза. Инхибирането на бутилхолинестеразната активност в цереброспиналната течност на 14 пациента с болест на Алцхаймер, лекувани с rivastigmine, е подобно на това при ацетилхолинестеразата.

Клинични проучвания

Ефективността на rivastigmine е установена с помощта на три независими, специфични показателя, които се проследяват периодично през 6-месечни интервали на терапия. Те включват: ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - тест основаващ се на оценка на поведението, който измерва когнитивните области; CIBIC-Plus (Clinician Interview Based Impression of Change-Plus - задълбочена обща оценка на лекаря за състоянието на пациента, в която се включва и съдействието на болногледача); PDS (Progressive Deterioration Scale - оценка на болногледача за ежедневните дейности на пациента, включваща лична хигиена, хранене, обличане, домашни задължения - пазаруване, запазване на способността за ориентиране в обстановката, както и включване в дейности, свързани с финанси).

Резултатите на пациенти със клинично значим отговор на терапията от две основни проучвания с променлив дозов режим, от общо три основни 26-седмични мултицентрови проучвания при пациенти с лека до умерена деменция при болест на Алцхаймер са представени в Таблица 2. Клинично значимото подобрене при тези проучвания се дефинира а priori като поне 4 точки подобрене по ADAS-Cog, подобрене по CIBIC-Plus или поне 10% подобрене по PDS.

В таблицата също така е представена post-hoc дефиниция на терапевтичния отговор. Вторичното дефиниране на клиничен отговор изисква поне 4 точки или повече точки подобрене по ADAS-Cog, липса на влошаване по CIBIC-Plus и липса



на влошаване по PDS. Средната дневна доза на групата с терапевтичен отговор на 6-12 mg, съответстваща на тази дефиниция е 9.3 mg. Важно е да се отбележи, че това показание варира и преки сравнения на резултатите за различните терапевтични агенти не са валидни.

Таблица 2

Степен на терапевтичен отговор	Пациенти с клинично значим отговор (%)			
	Intent to Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: подобрение поне 4 точки	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрение	29***	18	32***	19
PDS: подобрение от поне 10%	26***	17	30***	18
Поне 4 точки подобрение по ADAS-Cog с липса на влошаване по CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Rivastigmine се абсорбира бързо и напълно. Максимални плазмени концентрации се достигат приблизително след 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%±13%. Приемът на rivastigmine капсули по време на хранене забавя абсорбцията (T_{max}) с 90 минути, понижава C_{max} и увеличава AUC с около 30%

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

Метаболизъм: Rivastigmine се метаболизира бързо и напълно (плазмен полуживот – около 1 час), първоначално посредством медирана от холинестеразата хидролиза до декарбамилиран метаболит. In vitro този метаболит инхибира в минимална степен ацетилхолинестеразата (<10%). Според данни от проведените in vitro проучвания, както и проучвания при животни, главните цитохром P450 изоензими се включват много слабо в метаболизма на rivastigmine. Тоталният плазмен клирънс на rivastigmine е около 130 l/h след венозно приложение на 0.2 mg и намалява до 70 l/h след интравенозно приложение на дозата от 2.7 mg.

Елиминиране: Непроменен rivastigmine не се открива в урината; главният път на елиминиране е бъбречната екскреция на метаболитите. След прием на безазан ¹⁴C - rivastigmine, за 24 часа е било отчетено бързо и цялостно ($>90\%$) бъбречно елиминиране. По-малко от 1% от приетата доза се екскретира с фекаса. Не се



наблюдава кумулиране на rivastigmine или на декарбамилирания му метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Пациенти в напреднала възраст: При здрави доброволци е била отчетена по-голяма бионаличност на rivastigmine при пациенти в напреднала възраст в сравнение с млади здрави доброволци, 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 чернодробни нарушения: C_{max} на rivastigmine е приблизително 60% по-високо и AUC на rivastigmine е над 2 пъти по-високо при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение спрямо здрави индивиди.

Пациенти с бъбречни нарушения: C_{max} и AUC са над два пъти по-високи при пациенти с умерено бъбречно нарушение в сравнение със здрави индивиди; все пак не се наблюдават промени в C_{max} и AUC на rivastigmine при пациенти с тежко бъбречно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания с повтаряща се токсична доза при плъхове, мишки и кучета показват само ефекти, свързани със силно увеличено фармакологично действие. Не се наблюдава конкретен таргетен орган за токсичността. При проучванията с животни не са достигнати границите на безопасност при хора поради чувствителността на използваните животински модели.

Rivastigmine не показва мутагенен ефект при *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при тестове за хромозомни аберации в човешки периферни лимфоцити в доза 10^4 пъти, превишаваща максималната клинична експозиция. *In vivo* микронуклеотестът е отрицателен.

Няма данни за карциногенност в хода на проучвания при мишки и плъхове в максималната поносима доза, въпреки че експозицията на rivastigmine и неговите метаболити е по-ниска отколкото експозицията при хора. Когато се приравни към телесната повърхност, експозицията на rivastigmine и неговите метаболити е приблизително еквивалентна на максималната препоръчвана дозировка при хора (12 mg/дневно); все пак, когато се сравнява с максималната доза при човека, повишението, достигнато при животни е 6-кратно.

При животни, rivastigmine преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучвания с перорален прием при бременни плъхове и зайци не предполага наличие на тератогенен потенциал от страна на rivastigmine.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Gelatin
Magnesium stearate
Hypromellose
Microcrystalline cellulose
Silica, colloidal anhydrous
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)



6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C

6.5 Данни за опаковката

Блистер с 14 капсули; прозрачна PVC подложка, покрита със синьо фолио. Всяка кутия съдържа 2 блистера.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални указания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35,
CH - 4056 Basel,
Switzerland

8. Дата на първо разрешение за употреба в България

04 февруари 2000 г.

9. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20000039

10. Дата на последната редакция на текста

30 юни 2003 г.

