

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5,25 µg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Tablete so bele in okrogle oblike.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo.

Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo poskrbel, da bo bolnik redno jemal zdravila.

Odmerjanje

Bolnik mora rivastigmin jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom. Kapsule mora pogoltniti cele.

Bolnik naj orodisperzibilno tableto Nimvastid položi v usta. Ker se v slini hitro razpusti, jo je mogoče pogoltniti brez težav. Iz ust jo je težko odstraniti. Ker je krhka, jo je treba dati v usta takoj, ko bolnik odpre pretisni omot

Orodisperzibilna tableta rivastigmina je bioekvivalentna kapsulam rivastigmina ter ima podobno hitrost in obseg absorpcije. Odmerjanje je enako, prav tako pogostost jemanja. Orodisperzibilne tablete rivastigmina so alternativa kapsulam.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja

dobro prenaša, ga lahko povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga bolnik še dobro prenaša, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za doseganje največjega zdravilnega učinka moramo bolnika vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od tega terapevtske koristi. Zato moramo klinično korist rivastigmina redno ocenjevati, posebno pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerki, manjšimi od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. O prekinitvi zdravljenja razmišljamo tudi takrat, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Boljši terapevtski učinek so opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Opazili so ga tudi pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso raziskovali v s placebom nadzorovanih preskušanjih, ki bi bile daljša od 6 mesecev.

Ponovni začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Ledvične ali jetrne okvare

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično ali jetrno okvaro ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso raziskali, bolniki iz te populacije lahko kljub temu uporabljajo zdravilo Nimvastid v obliki orodisperzibilnih tablet, vendar jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Nimvastid ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo ugotovljeno preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirane oblike) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titiranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ter poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov, zlasti tremorja, pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). V nekaterih primerih so neželeni učinki izzveneli z zmanjšanjem odmerka. V drugih primerih so rivastigmin ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolnike z znaki ali simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo odmerjanja.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo, kar povezujejo z zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo zato spremljati bolnikovo telesno maso.

Če bolnik, ki se zdravi z rivastigminom, bruha, mu je treba ustrezno prilagoditi odmerek zdravila, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Pri nekaterih bolnikih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali po jemanju velikih odmerkov rivastigmina.

Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih s povečanim tveganjem za torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali

hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sporožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s prevodnimi motnjami (sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Rivastigmin lahko poveča izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je zato potrebna previdnost.

Previdnost je potrebna tudi pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, ki so nagnjeni k takim boleznim, je zato potrebna previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s hudo demenco in Alzheimerjevo boleznijo ali z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (npr. starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči ekstrapiramidne simptome ali njihovo poslabšanje. Pri bolnikih z demenco in s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) ter pogostejši in intenzivnejši tremor (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so pri nekaterih bolnikih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. pri zdravljenju z rivastigminom je bilo 1,7 % prekinitev zaradi tremorja, pri zdravljenju s placebom pa nobene). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje zdravljenja.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno ledvično ali jetrno okvaro je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili. Zdravilo Nimvastid se pri teh bolnikih kljub temu lahko uporabi, potrebno pa je natančno spremljanje zdravljenja.

Pri bolnikih, ki imajo manj kot 50 kg, je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

Orodisperzibilne tablete Nimvastid vsebujejo sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko med anestezijo zelo poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina. Pri izbiri anestezije se priporoča previdnost. Razmisliti je treba o morebitni spremembi odmerka ali začasnih prekinitvi zdravljenja.

Zaradi farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergikov (na primer oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna

previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker brahikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veralprid), ter pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

V študijah na zdravih prostovoljcih med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Rivastigmin ne vpliva na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na presnovo rivastigmina se zdi medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki bi bile izpostavljene rivastigminu, ni. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina se ne sme predpisovati nosečnicam, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ker ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v mleko doječih mater, naj matere, ki ga jemljejo, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opažali neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi Alzheimerjeve bolezni se lahko postopno zmanjša sposobnost za upravljanje motornih vozil ali strojev. Jemanje rivastigmina lahko predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka povzroči vrtoglavost in somnolenco. Ker rivastigmin blago ali zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so bile bolnice bolj dovzetne za gastrointestinalne neželene učinke in hujšanje kot bolniki.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostosti. Kategorije pogostosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz

razpoložljivih podatkov).

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

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni zelo redko	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje zelo pogosto pogosti pogostnost neznana	Anoreksija zmanjšan apetit dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo redki pogostnost neznana	nočne more agitiranost zmedenost tesnoba nespečnost depresija halucinacije agresivnost, nemir
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti občasni redki zelo redki	vrtočlavost glavobol somniačenca tremor sinkopa epileptični napadi ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni redki zelo redki pogostnost neznana	angina pectoris srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija) bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti redki zelo redki zelo redki pogostnost neznana	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija razjede želodca in dvanajstnika krvavitev v prebavila pankreatitis v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Občasno pogostnost neznana	povečane vrednosti funkcijskih jetrnih testov hepatitis

Bolezni kože in podkožja pogosti redki pogostnost neznana	hiperhidroza izpuščaji srbenje, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti pogosti občasni	utrujenost in astenija splošno slabo počutje nezgodni padec
Preiskave pogosti	izguba telesne mase

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, ki so jih izvajali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so se zdravili s kapsulami rivastigmina.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje pogosto pogosto	zmanjšan apetit dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogostnost neznana	nespečnost tesnoba nemir vidne halucinacije depresija agresivnost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosto pogosti pogosti pogosti občasni	tremor vrtoглаvost somnia glavobol Parkinsonova bolezen (poslabšanje) bradikinezija diskinezija hipokinezija rigidnost s fenomenom zobatega kolesa distonija
Srčne bolezni pogosti občasni občasni pogostnost neznana	bradikardija atrijska fibrilacija atrioventrikularni blok bolezen sinusnega vozla
Zilne bolezni Pogosti občasni	hipertenzija hipotenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija čezmerno izločanje slin

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pogostnost neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti pogostnost neznana	Hiperhidroza alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	padec utrujenost in astenija motnje hoje parkinsonska hoja

Preglednica 3 navaja število (n) in odstotek bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
vsi bolniki z neželenimi dogodki	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje sline	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Motnje drže	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)
Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor (okorelost)	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri večini bolnikov, ki so nenamerno vzeli prevelik odmerek, se niso pojavili klinični znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opažajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem in povečano bronhialno sekrecijo, prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja.

Ukrepi

Ker traja plazemski razpolovni čas rivastigmina približno 1 uro, zaviranje acetilholinesteraze pa približno 9 ur, priporočamo, da bolnik 24 ur po morebitnem asimptomatičnem prevelikem odmerku ne jemlje nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri bolnikih z drugimi neželenimi učinki se uporablja simptomatsko zdravljenje, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Kot začetni odmerek priporočamo 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze (AChE) in butirilholinesteraze karbamatne vrste. Ta izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Rivastigmin bi zato lahko izboljšal holinergično posredovano poslabšanje kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin s svojima tarčnima encimoma reagira tako, da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških 3-miligramski peroralni odmerek v poldruguri uri po zaužitju zmanjša aktivnost AChE v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 %. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven približno 9 ur potem, ko doseže največji zaviralni učinek. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja zaviranja AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka (do največjega preskušane odmerka, ki je znašal 6 mg dvakrat na dan. Zaviranje butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom, je bilo podobno zaviranju AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo za kognicijo, ki temelji na storilnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer

osebne higijene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Pri proučevanih bolnikih so bili rezultati MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preskus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultati bolnikov, katerih klinični odziv na zdravljenje je bil pomemben, so zbrani v preglednici 4. Združeni so iz dveh študij s prilagojenimi odmerki od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij, v katere so bili vključeni bolniki z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. Klinično pomembno izboljšanje v teh študijah je bilo pri ADAS-Cog opredeljeno kot izboljšanje za vsaj 4 točke, pri CIBIC-Plus kot izboljšanje, pri PDS pa vsaj kot desetodstotno izboljšanje.

Ista preglednica vsebuje tudi *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6 do 12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in da neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

Merilo odziva	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
	rivastigmin 6-12 mg n = 473	placebo n = 472	rivastigmin 6-12 mg N = 379	placebo n = 444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preskus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo za kognicijo, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADCS-CGIC rivastigmin	ADCS-CGIC placebo

Skupina ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Povprečje ob izhodišču ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		2,88 ¹		ni podatka
Vrednost p v primerjavi s placebom		<0,001 ¹		0,007 ²
Skupina ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Povprečje ob izhodišču ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		3,54 ¹		ni podatka
Vrednost p v primerjavi s placebom		<0,001 ¹		<0,001 ²

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

² Zaradi primernosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elternovim testom.

ITT (Intent-To-Treat) – namen zdraviti

RDO (Retrieved Drop Outs) – upoštevani izpadli primeri

LOCF (Last Observation Carried Forward) – zadnje opazovanje preneseno naprej

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri vseh bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, podatki kažejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebom opazili pri podskupini bolnikov z zmerno demenco in s Parkinsonovo boleznijo. Boljši učinek so opazili tudi pri tistih bolnikih z vidnimi halucinacijami (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo
	Bolniki z vidnimi halucinacijami		Bolniki brez vidnih halucinacij	
Skupina ITT in RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n= 220)	(n = 101)
Povprečje ob izhodišču ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		4,27 ¹		2,09 ¹
Vrednost p v primerjavi s placebom		0,002 ¹		0,015 ¹

	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT in RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Povprečje ob izhodišču ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,73 ¹		2,14 ¹	
Vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

ITT (Intent-To-Treat) – namen zdraviti

RDO (Retrieved Drop Outs) – upoštevani izpadli primeri

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rivastigminom za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Orodisperzibilne tablete rivastigmina so bioekvivalentne kapsulam rivastigmina. Podobni sta tudi hitrost in obseg absorpcije. Orodisperzibilne tablete rivastigmina se lahko predpisujejo kot alternativa kapsulam rivastigmina.

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina in tarčnega encima je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je približno 36- ± 13-odstotna.

Jemanje rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 minut in zmanjša C_{max} ter poveča AUC za približno 30 %.

Porazdelitev

Na beljakovine se veže približno 40 % rivastigmina. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi traja približno 1 uro); primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %). Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoenzimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Glavna pot odstranjevanja iz telesa je

izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves ($> 90\%$) izločil v 24 urah. Manj kot 1% zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo ($n=75$ kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23% poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Starejši ljudje

Čeprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Okvara jeter

C_{\max} rivastigmina je bila za približno 60% večja, AUC rivastigmina pa več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

C_{\max} in AUC rivastigmina sta bili pri osebah z zmerno ledvično okvaro več kot dvakrat večji kot pri zdravih osebah, pri osebah s hudo ledvično okvaro pa ni bilo sprememb.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V skupini standardnih testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, ki je bil za 10^4 -krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V študijah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi, to je 12 mg na dan; v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi je bil pri živalih dosežen približno njegov 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brijih podganah in kuncih se niso pokazali nobeni znaki teratogenosti rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opažali nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
mikrokristalna celuloza

hidroksipropilceluloza
aroma spearmint (eterično olje poprove mete, koruzni maltodekstrin)
aroma poprove mete (maltodekstrin, arabski gumi, sorbitol (E420), olje divje mete, L-mentol)
krospovidon
kalcijev silikat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 ali 112 x 1 tableta v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek iz OPA/Al/PVC-folije in PET/Al folije, ki se odlepi, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

14 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/026
28 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/027
30 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/028
56 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/029
60 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/030
112 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/031

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. maj 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 16. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.