

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RISTIDIC 1,5 mg tvrdé kapsuly
RISTIDIC 3 mg tvrdé kapsuly
RISTIDIC 4,5 mg tvrdé kapsuly
RISTIDIC 6 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogentartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigmínu.

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogentartarát v množstve zodpovedajúcom 3,0 mg rivastigmínu.

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogentartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigmínu.

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogentartarát v množstve zodpovedajúcom 6,0 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

RISTIDIC 1,5 mg tvrdé kapsuly, sú žlté/žlté tvrdé želatínové kapsuly na tele označené čiernym atramentom "RIVA 1,5mg", obsahujúce biely až sivobiely granulovitý prášok s 1,5 mg rivastigmínu.

RISTIDIC 3 mg tvrdé kapsuly, sú svetlooranžové/svetlooranžové tvrdé želatínové kapsuly na tele označené čiernym atramentom "RIVA 3mg", obsahujúce biely až sivobiely granulovitý prášok s 3,0 mg rivastigmínu.

RISTIDIC 4,5 mg tvrdé kapsuly, sú karamelové/karamelové tvrdé želatínové kapsuly na tele označené čiernym atramentom "RIVA 4,5mg", obsahujúce biely až sivobiely granulovitý prášok so 4,5 mg rivastigmínu.

RISTIDIC 6 mg tvrdé kapsuly, sú svetlooranžové/karamelové tvrdé želatínové kapsuly na tele označené čiernym atramentom "RIVA 6mg", obsahujúce biely až sivobiely granulovitý prášok so 6,0 mg rivastigmínu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár, skúsený v diagnostikovaní a liečbe Alzheimerovej demencie alebo demencie spojenej s Parkinsonovou chorobou.

Diagnóza má byť stanovená v súlade s platnými smernicami. Liečba rivastigmínom sa má začať len vtedy, ak je prítomný opatrovatel', ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Dávkovanie

RISTIDIC sa má podávať dvakrát denne, s ranným a večerným jedlom. Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

Začiatková dávka

1,5 mg dvakrát denne.

Titrovanie dávky

Začiatková dávka je 1,5 mg dvakrát denne. Ak sa táto dávka dobre znáša najmenej po dvoch týždňoch liečby, dávku možno zvýšiť na 3 mg dvakrát denne. Následné zvýšenia na 4,5 mg a potom na 6 mg dvakrát denne majú byť tiež založené na dobrej znášanlivosti súčasnej dávky a možno o nich uvažovať po najmenej dvoch týždňoch liečby pri tomto dávkovaní.

Ak sú počas liečby pozorované nežiaduce reakcie (napr. nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo strata chuti do jedenia), pokles telesnej hmotnosti alebo zhoršenie extrapyramídových symptómov (napr. tremoru) u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, môžu sa zmierniť vynechaním jednej alebo viacerých dávok. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú, denná dávka sa má prechodne znížiť na predchádzajúcu dobre znášanú dávku alebo sa liečba môže ukončiť.

Udržiavacia dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denne; na dosiahnutie maximálnej terapeutickej prospešnosti by sa pacienti mali udržiavať na najvyššej dobre znášanej dávke. Odporúčaná maximálna denná dávka je 6 mg dvakrát denne.

V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ je pre pacienta terapeuticky prospešná. Preto sa má klinická prospešnosť rivastigmínu pravidelne prehodnocovať, zvlášť ak sa pacient lieči dávkami nižšími ako 3 mg dvakrát denne. Ak sa po 3 mesiacoch liečby udržiavacou dávkou priaznivo neovplyvní rýchlosť zhoršovania symptómov demencie, liečba sa má ukončiť. Rovnako sa má zvážiť ukončenie liečby, ak už nie sú prítomné dôkazy o terapeutickom účinku.

Individuálnu odpoveď na rivastigmín nemožno predpovedať. Avšak u pacientov s Parkinsonovou chorobou so stredne ťažkou demenciou bol pozorovaný silnejší účinok liečby. Podobne bol silnejší účinok pozorovaný u pacientov s Parkinsonovou chorobou so zraťovými halucináciami (pozri časť 5.1).

Účinok liečby nebol sledovaný v placebom kontrolovaných klinických skúškach dlhších ako 6 mesiacov.

Opätovné začatie liečby

Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne. Titrácia dávky sa má potom vykonať tak, ako je opísané vyššie.

Osobitné populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií závislých od dávky.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali, RISTIDIC sa však môže použiť u tejto populácie pacientov pod podmienkou dôsledného dohľadu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie RISTIDICU v liečbe Alzheimerovej choroby sa netýka detí a dospelujúcich.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo rivastigmin, na iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Reakcie v mieste aplikácie náplasti s rivastigminom poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšuje pri vyšších dávkach. Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne, aby sa znížila možnosť nežiaducich reakcií (napr. vracania).

V mieste aplikácie náplasti s rivastigminom sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, ktorých intenzita je zvyčajne slabá až stredne silná. Tieto reakcie samé osebe nepoukazujú na senzibilizáciu. Avšak použitie náplasti s rivastigminom môže mať za následok alergickú kontaktnú dermatitídu.

Podozrenie na alergickú kontaktnú dermatitídu má vzbudiť, ak sa reakcie v mieste aplikácie rozšíria mimo plochy pod náplasťou, ak sa preukáže intenzívnejšia miestna reakcia (napr. zväčšujúci sa erytém, edém, papuly, vezikuly) a ak sa príznaky významne nezmiernia do 48 hodín od odstránenia náplasti. V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú reakcie v mieste aplikácie poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu vyvolanú náplasťou s rivastigminom a ktorí naďalej potrebujú liečbu rivastigminom, majú prejsť na perorálne podávaný rivastigmin až po negatívnom testovaní na alergiu a pod dôsledným dohľadom lekára. Je možné, že niektorí pacienti senzibilizovaní proti rivastigminu použitím náplasti s rivastigminom nebudú môcť používať rivastigmin v žiadnej liekovej forme.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia o pacientoch s alergickou dermatitídou (diseminovanou) pri podávaní rivastigminu bez ohľadu na cestu podávania (perorálne, transdermálne). V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacientov a opatrovateľov je potrebné patrične poučiť.

Titrovanie dávky: Nežiaduce reakcie (napr. hypertenzia a halucinácie u pacientov s Alzheimerovou demenciou a zhoršovanie extrapyramídových symptómov, najmä tremoru, u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou) sa pozorovali krátko po zvýšení dávky. Môže ich ovplyvniť zníženie dávky. V iných prípadoch sa Ristidic vysadil (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s príznakmi a prejavmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť. Inhibitory cholinesterázy vrátane rivastigminu sa dávali do súvislosti so znížením hmotnosti u týchto pacientov. Počas liečby sa má sledovať hmotnosť pacienta.

V prípade silného vracania súvisiaceho s liečbou rivastigminom sa musí primerane upraviť dávka, ako sa odporúča v časti 4.2. Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.8). Takéto udalosti sa zjavne vyskytli najmä po zvýšení dávky alebo vysokých dávkach rivastigminu.

Rivastigmin môže vyvolať bradykardiu, ktorý predstavuje rizikový faktor pre výskyt torsade de pointes, prevažne u pacientov s rizikovými faktormi. Opatrnosť sa odporúča u pacientov s vyšším

rizikom vzniku torsade de pointes; napríklad u pacientov s nekompenzovanou srdcovou nedostatočnosťou, nedávnym infarktomyokardu, bradyarytmiami, predispozíciou k hypokaliémii alebo hypomagneziémii, alebo pri súčasnom podávaní s liekmi, ktoré indukujú predĺženie QT intervalu a / alebo torsade de pointes (pozri časť 4.5 a 4.8).

Keď sa rivastigmín používa u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8), musí sa postupovať opatrne.

Rivastigmín môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má sa postupovať opatrne pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam.

Opatrne sa má postupovať pri predpisovaní inhibítorov cholinesterázy pacientom, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Cholinomimetiká môžu vyvolať alebo zosilniť obštrukciu močového mechúra a záchvaty kŕčov. Pri liečbe pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam sa odporúča opatrnosť.

Použitie rivastigmínu u pacientov s ťažkou demenciou pri Alzheimerovej chorobe alebo demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa nesledovalo, preto sa použitie u týchto populácií pacientov neodporúča.

Tak ako iné cholinomimetiká, rivastigmín môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramídové príznaky. Pozorovalo sa zhoršenie (vrátane bradykinézy, dyskinézy a abnormálnej chôdze) a zvýšená incidencia alebo intenzita tremoru u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.8). Tieto udalosti v niektorých prípadoch viedli k vysadeniu rivastigmínu (napr. liečba sa ukončila pre tremor u 1,7% pacientov pri rivastigmíne oproti 0% pri placebe). Odporúča sa klinické monitorovanie týchto nežiaducich reakcií.

Osobitné populácie pacientov

U pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). Dôsledne sa musia dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali. Avšak Ristidic sa môže používať u tejto populácie pacientov a je pri tom potrebný dôsledný dohľad.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rivastigmín ako inhibítor cholinesterázy môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií sukcinylcholínového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvážiť prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky a možné aditívne účinky sa rivastigmín nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami a môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov. Rivastigmín môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov (napr. oxybutinínu, tolterodínu).

Aditívne účinky vedúce k bradykardii (ktorá môže mať za následok synkopu) boli hlásené pri kombinovanom použití rôznych betablokátorov (vrátane atenololu) a rivastigmínu. Predpokladá sa, že kardiovaskulárne betablokátory sa spájajú s najväčším rizikom, ale zaznamenali sa aj hlásenia o pacientoch, ktorí používali iné betablokátory. Preto je potrebné postupovať opatrne, keď sa rivastigmín kombinuje s betablokátormi a tiež s inými látkami, ktoré vyvolávajú bradykardiu (napr. antiarytmikami triedy III, blokátormi kalciových kanálov, srdcovými glykozidmi, pilokarpínom).

Keďže bradykardia predstavuje rizikový faktor výskytu *torsades de pointes*, kombináciu rivastigmínu s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, ako sú antipsychotiká, napr. niektoré fenotiazíny (chlórpromazín, levomepromazín), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veralprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, metadón, pentamidín a moxifloxacín, je potrebné starostlivo pozorovať a môže byť tiež potrebné klinické sledovanie (EKG).

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Podanie rivastigmínu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a rivastigmínu neboli pozorované žiadne nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Vzhľadom na jeho metabolizmus sú metabolické liekové interakcie nepravdepodobné, hoci rivastigmín môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných zvierat rivastigmín a/alebo jeho metabolity prestupovali cez placentu. Nie je známe, či sa to vyskytuje aj u ľudí. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigmínu. Neboli pozorované účinky na fertilitu a embryofetálny vývoj u potkanov a králikov, s výnimkou dávok toxických pre matky. V peri/postnatálnych štúdiách na potkanoch bol pozorovaný predĺžený čas gestácie. Rivastigmín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je vyslovene nevyhnutné.

Dojčenie

U zvierat sa rivastigmín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmín vylučuje do materského mlieka u ľudí. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

Fertilita

Nepozorovali sa nežiaduce účinky rivastigmínu na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť u potkanov (pozri časť 5.3). Účinky rivastigmínu na fertilitu ľudí nie sú známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmín môže vyvolať závraty a ospalosť, najmä na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. V dôsledku toho má rivastigmín malý alebo stredne veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto má ošetrojúci lekár pravidelne hodnotiť u pacientov s demenciou liečených rivastigmínom schopnosť naďalej viesť vozidlá alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (ADR) sú gastrointestinálne, vrátane nauzey (38 %) a vracania (23 %), najmä počas titrácie dávky. V klinických skúšaní sa zistilo, že pacientky boli viac náchylné na gastrointestinálne nežiaduce reakcie a na zníženie telesnej hmotnosti ako pacienti mužského pohlavia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 a Tabuľke 2 sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené ďalej v tabuľke 1, sú zhrnutím údajov u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených rivastigmínom.

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé	Infekcie močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté Časté Neznáme	Anorexia Znížená chuť do jedenia Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté Časté Časté ČastéMenej časté Menej časté Veľmi zriedkavé Neznáme	Nočné mory Agitovanosť, Zmätenosť Úzkosť Nespavosť Depresia Halucinácie Agresivita, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté Časté Časté Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Závraty Bolesť hlavy Somnolencia Tremor Synkopa Epileptické záchvaty Extrapiramídové symptómy (vrátane zhoršenia Parkinsonovej choroby)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Angina pectoris Srdcová arytmia (napr. bradykardia, átrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsiení a tachykardia) Syndróm chorého sínusu
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Nauzea Vracanie Hnačka Bolesť brucha a dyspepsia Vredy žalúdka a dvanástnika Gastrointestinálne krvácanie Pankreatitída Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	Zvýšené hodnoty pečeňových testov

Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté Zriedkavé Neznáme	Zvýšené potenie Vyrážka Pruritus, alergická dermatitída (diseminovaná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté Časté Menej časté	Únava a asténia Nevolnosť Náhodné pády
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Pokles telesnej hmotnosti

Pri transdermálnych rivastigmínových náplastiach sa navyše pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie: delírium, pyrexia (časté), znížená chuť do jedla, inkontinencia moču (časté), psychomotorická hyperaktivita (menej časté), erytém, žihľavka, vezikuly, alergická dermatitída (neznáme)

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení rivastigmínom.

Tabuľka 2

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté Časté	Znížená chuť do jedenia Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté Časté Časté Časté Časté Neznáme	Nespavosť Úzkosť Nepokoj Zrakové halucinácie Depresia Agresivita
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Menej časté	Tremor Závraty Ospalosť Bolesť hlavy Parkinsonova choroba (zhoršenie) Bradykinézia Dyskinézia Hypokinézia Rigidita (príznak ozubeného kolesa) Dystónia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté Menej časté Menej časté Neznáme	Bradykardia Fibrilácia predsiení Átrioventrikulárna blokáda Syndróm chorého sínusu

Poruchy ciev	
Časté	Hypertenzia
Menej časté	Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Časté	Nadmerné vylučovanie slín
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Zvýšené potenie
Neznáme	Alergická dermatitída (diseminovaná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Náhodné pády
Časté	Únava a asténia
Časté	Poruchy chôdze
Časté	Parkinsonská chôdza

Nasledujúca ďalšia nežiadúca reakcia sa pozorovala v štúdiu u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou liečených transdermálnymi náplastami s rivastigmínom: agitácia (časté).

Tabuľka 3 uvádza počet a percentuálny podiel pacientov zo špecifického klinického skúšania rivastigmínu trvajúceho 24 týždňov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou s vopred definovanými nežiaducimi účinkami, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonovských symptómov.

Tabuľka 3

Vopred definované nežiaduce udalosti, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonovských symptómov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou	rivastigmín n (%)	placebo n (%)
Celkový počet sledovaných	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientov s vopred definovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmerné vylučovanie slín	5 (1,4)	0
Dyskinéza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinéza	1 (0,3)	0
Porucha pohybov	1 (0,3)	0
Bradykinéza	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystónia	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormálna chôdza	5 (1,4)	0
Svalová stuhnutosť	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletálna stuhnutosť	3 (0,8)	0
Strnulosť	1 (0,3)	0
Porucha motorickej funkcie	1 (0,3)	0

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Väčšina prípadov náhodného predávkovania nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom 24 hodín po predávkovaní.

Zaznamenala sa cholinérgná toxicita so symptómami súvisiacimi s muskarínovým účinkom, ktoré sa pozorujú pri menej závažných otravách, napr. s miózou, návalmi horúčavy, poruchami trávenia vrátane bolesti brucha, nauzey, vracania a hnačky, bradykardiou, bronchospazmom a zvýšenou sekréciou v bronchoch, hyperhidrózou, samovoľným unikaním moču a/alebo stolice, slzením, hypotenziou a nadmerným vylučovaním slín.

V závažnejších prípadoch sa môžu vyvinúť nikotínové účinky, napr. slabosť svalov, fascikulácie, záchvaty kŕčov a zastavenie dýchania, ktoré sa môže skončiť smrťou.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli aj prípady závratov, tremoru, bolesti hlavy, somnolencie, stavu zmätenosti, hypertenzie, halucinácií a celkovej nevoľnosti.

Opatrenia

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 1 hodinu a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania nepodať ďalšiu dávku rivastigmínu počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich účinkov.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatková dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinérgnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinérgnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinérgne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii sporej s Alzheimerovou chorobou a s Parkinsonovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40 %. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE rivastigmínom v CSF závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF u 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť rivastigmínu bola stanovená prostredníctvom troch nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré bolo vykonávané v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), CIBIC-Plus (všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a PDS (opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami, atď.).

Sledovaní pacienti mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10–24.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou, získané v dvoch skúšaniach premenlivým dávkovaním z celkovo troch pilotných multicentrických skúšaní trvajúcich 26 týždňov u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou sú uvedené ďalej v tabuľke 4. Klinicky významné zlepšenie v týchto skúšaniach sa *a priori* definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, zlepšenie CIBIC-Plus, alebo zlepšenie PDS najmenej o 10 %.

V tejto tabuľke sa uvádza aj neskoršia definícia odpovede. Druhotná definícia odpovede vyžadovala zlepšenie ADAS-Cog o 4 body alebo viac, žiadne zhoršenie CIBIC-Plus a žiadne zhoršenie PDS. Stredná skutočná denná dávka u pacientov s odpoveďou v skupine liečenej 6–12 mg, ktorí zodpovedali tejto definícii, bola 9,3 mg. Je dôležité si uvedomiť, že stupnice hodnotenia používané pri tejto indikácii sa líšia a priame porovnania výsledkov pri rôznych liečivách nie sú možné.

Tabuľka 4

Hodnotenie odpovede	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)			
	Úmysel liečiť		Posledné vykonané pozorovanie	
	rivastigmín 6–12 mg n=473	placebo n=472	rivastigmín 6–12 mg n=379	placebo n=444
ADAS-Cog: zlepšenie najmenej o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšenie	29***	18	32***	19
PDS: zlepšenie najmenej o 10 %	26***	17	30***	18
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, bez zhoršenia CIBIC-Plus a PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické skúšania pri demencii spojenej s Parkinsonovou chorobou

Účinnosť rivastigmínu pri demencii spojenej s Parkinsonovou chorobou bola preukázaná v multicentrickom, dvojito slepom, placebom kontrolovanom základnom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a v predĺženej otvorenej fáze trvajúcej 24 týždňov. Pacienti zaradení do tohto klinického skúšania mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10–24. Účinnosť bola stanovená prostredníctvom dvoch nezávislých hodnotení, ktoré boli vykonávané v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby, ako ďalej ukazuje tabuľka 5: ADAS-Cog, hodnotenie kognitívnych funkcií, a celkové hodnotenie ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabuľka 5

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog rivastigmín	ADAS-Cog placebo	ADCS-CGIC rivastigmín	ADCS-CGIC placebo
ITT + RDO populácia	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Priemerná východisková hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	2,88 ¹			n/a
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF populácia	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Priemerná východisková hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	3,54 ¹			n/a
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹			0,001 ²

¹Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

²Priemerné údaje uvedené pre zjednodušenie, analýza kategórií vykonaná prostredníctvom van Elterenovho testu ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: sledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs); LOCF: posledné vykonané pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

Hoci sa účinok liečby preukázal u celej populácie v klinickom skúšaní, údaje naznačujú, že väčší účinok liečby oproti placebo bol pozorovaný v podskupine pacientov so stredne ťažkou demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobne bol väčší účinok pozorovaný u pacientov so zrakovými halucináciami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog rivastigmín	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog rivastigmín	ADAS-Cog placebo
	Pacienti so zrakovými halucináciami		Pacienti bez zrakových halucinácií	
ITT + RDO populácia	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Priemerná východisková hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10	22,5 ± 10,1
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Upravený rozdiel v liečbe	4,27 ¹		2,09 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti so stredne ťažkou demenciou (MMSE 10-17)		Pacienti s ľahkou demenciou (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populácia	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Priemerná východisková hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Upravený rozdiel v liečbe	4,73 ¹		2,14 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie. ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: sledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rivastigmin sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1 hodinu. Následkom interakcie rivastigminu s jeho cieľovým enzýmom je zvýšenie biologickej dostupnosti asi 1,5-krát vyššie, ako sa očakáva od zvýšenia dávky. Absolútna biologická dostupnosť po dávke 3 mg je asi 36 % \pm 13 %. Podanie rivastigminu s jedlom oddiali absorpciu (t_{max}) o 90 minút a zníži C_{max} a zvýši AUC približne o 30 %.

Distribúcia

Väzba rivastigminu na bielkoviny je približne 40 %. Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdanlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformácia

Rivastigmin sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje (polčas v plazme je približne 1 hodina), hlavne hydrolýzou sprostredkovanou cholinesterázou na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (<10 %).

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva farmakokinetická interakcia s liekmi, ktoré sa metabolizujú nasledujúcimi izoenzýmami cytochrómov: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 alebo CYP2B6. Na základe zistení v sledovaniach *in vitro* a na zvieratách sa hlavné izoenzýmy cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigminu. Celkový plazmatický klírens rivastigminu bol približne 130 l/hod po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/hod po dávke 2,7 mg podanej intravenózne.

Eliminácia

Nezmenený rivastigmin sa nenachádza v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie. Po podaní ¹⁴C-rivastigminu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (>90 %) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje stolicou. Nedochoádza k akumulácii rivastigminu alebo dekarbamylovaného metabolitu u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Analýza farmakokinetiky populácie ukázala, že používanie nikotínu zvyšuje klírens perorálne podaného rivastigminu o 23% u pacientov s Alzheimerovou chorobou (n=75 fajčiari a 549 nefajčiari) po dávkach rivastigminu v perorálnych kapsulách do 12 mg/deň.

Osobitné populácie pacientov

Starší pacienti

Zatiaľ čo biologická dostupnosť rivastigminu je vyššia u starších ako u mladších zdravých dobrovoľníkov, sledovania u pacientov s Alzheimerovou chorobou, ktorí boli vo veku 50 až 92 rokov, nepreukázali zmenu biologickej dostupnosti s vekom.

Porucha funkcie pečene

C_{max} rivastigminu bola približne o 60 % vyššia a AUC rivastigminu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernym až stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Porucha funkcie obličiek

C_{max} a AUC rivastigminu boli viac ako dvojnásobné u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; C_{max} a AUC rivastigminu sa však nezmenili u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom, myšiam a psom sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nebola pozorovaná toxicita v cieľových orgánoch. V sledovaniach na zvieratách sa pre citlivosť použitých zvieracích modelov nedosiahlo bezpečné rozmedzie expozície u ľudí.

Rivastigmín nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je maximálna klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny. Hlavný metabolit NAP226-90 tiež nevykazoval genotoxický potenciál.

Karcinogenita nebola dokázaná v sledovaniach na myšiach a potkanoch pri najvyššej znášanej dávke, hoci expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom bola nižšia, ako je expozícia u ľudí. Pri prepočte na plochu povrchu tela bola expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom približne rovnaká, ako je pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, t.j. 12 mg/deň; ak sa však porovná s najvyššou dávkou u ľudí, bol u zvierat dosiahnutý asi 6-násobok.

U zvierat rivastigmín prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom neukázali teratogénny potenciál rivastigmínu. V štúdiách so samcami a samicami potkana sa pri perorálnom podávaní rivastigmínu nepozorovali nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť u generácie rodičov, ani u potomstva rodičov.

V štúdiu na králikoch sa zistil potenciál rivastigmínu vyvolať slabé podráždenie očí/slzníc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza E460,
hypromelóza E464,
koloidný bezvodý oxid kremičitý E551,
stearát horečnatý E572.

Obal kapsuly:

žltý oxid železa, E172,
oxid titaničitý, E171,
želatína E441,
červený oxid železa, E172 (iba pri kapsulách 3,0; 4,5 a 6,0 mg).

Atrament potlače obsahuje:

šelak,
propylénglykol,
koncentrovaný roztok amoniaku,
čierny oxid železa,
hydroxid draselný.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

60 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek je balený v priehľadných PVC/hliníkových blistroch.

Blistre sú následne balené do papierových krabičiek po 28, 56, 112 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

RISTIDIC 1,5 mg tvrdé kapsuly: 06/0039/10-S

RISTIDIC 3 mg tvrdé kapsuly: 06/0040/10-S

RISTIDIC 4,5 mg tvrdé kapsuly: 06/0041/10-S

RISTIDIC 6 mg tvrdé kapsuly: 06/0042/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. februára 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júna 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022