

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- EXELON® Трансдермален фластер

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- EXELON® трансдермален фластер: округлиот трансдермален фластер ги содржи следниве слоеви:
 - Долен слој (беж боја): PETE (polyethylene terephthalate)
 - Активна супстанца, матрикс: polymethacrylate copolymer, vitamin E
 - Адхезивен матрикс: silicone adhesive, dimeticone, vitamin E
 - Ослободувачки слој: fluoropolymer-обвиткан полиестер филм

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Exelon трансдермален фластер 5

5 cm² од трансдермалниот фластер содржи 9 mg rivastigmine; ослободувањето на активната супстанца во кожата: 4,6 mg/24 часа. Задната стране е обележана со “AMCX”.

- Exelon трансдермален фластер 10

10 cm² од трансдермалниот фластер содржи 18 mg rivastigmine; ослободувањето на активната супстанца во кожата: 9,5 mg/24 часа. Задната стране е обележана со “BHDI”.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Симптоматски третман на пациенти со лесна до умерено тешка деменција, тип кој се јавува кај Алцхаимерова болест.

4.2 ДОЗИРАЊИ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Третманот треба да го започне и надгледува доктор кој има искуство во дијагностицирањето и третманот на Алцхаимеровата деменција. Третманот може да се започне само доколку е присутна соодветна особа која ќе ја следи употребата на медицинскиот препарат од страна на пациентот. Дијагнозата треба да биде донесена согласно со важечките протоколи.

Метод на администрација

Трансдермалниот ривастигмин фластер се аплицира еднаш на ден на чиста, сува, без влакна интактна кожа на горниот или долниот дел од грбот, надлактицата или градите. Селекцијата



на местото на апликација треба да биде на место каде што кожата не е во тесен допир со облеката. Трансдермалниот фластер не смее да се аплицира на кожа која што е црвена, иритирана или оштетена. Местото на апликацијата треба да се менува секој ден за да се избегне иритацијата на кожата и зголемената изложеност. Трансдермалниот фластер не смее да се аплицира на исто место повеќе од еднаш во тек на 14 дена со цел да се минимизира потенцијалниот ризик од иритација на кожата.

Трансдермалниот фластер треба да се притисне цврсто додека убаво се залепи.

Трансдермалниот фластер треба да се замени со нов по 24 часа. Само еден трансдермален фластер може да биде аплициран. Пациентите и лицата кои се одговорни за нив треба да бидат добро обичени.

Дозирања

Трансдермален фластер	Количина на ривастигмин во еден трансдермален фластер	In vivo ослободување на ривастигмин во тек на 24 часа
Exelon трансдермален фластер 5	9 mg	4.6 mg
Exelon трансдермален фластер 10	18 mg	9.5 mg

Почетна доза

Третманот се започнува со апликација на Exelon трансдермалниот фластер 5, еднаш на ден. Доколку добро се толерира минимум 4 недели од третманот, дозата може да се зголеми со апликација на Exelon трансдермалниот фластер 10, која што е всушност препорачаната ефективна доза.

Доза на одржување

Како доза на одржување се препорачува Exelon трансдермалниот фластер 10, и може да се продолжи се додека постои тераписки бенефит за пациентот.

Доколку се појават гастроинтестинални несакани ефекти и/или екстрапирамидални симптоми (пр. тремор), третманот треба привремено да се прекине се додека несаканите ефекти не се повлечат. Третманот со трансдермалниот фластер треба да продолжи со истата доза ако не бил прекинат повеќе од 3 дена. Ако прекинат трае подолго, третманот треба повторно да започне со Exelon трансдермалниот фластер 5. Доколку несаканите ефекти се појават и по повторното започнување на третманот, потребно е да се направи привремено намалување на дозата, односно да се употребува дозата која претходно добро поднесувала.



Преоѓање (конверзија) од терапија со капсули или перорален раствор

При преоѓање од терапија со перорален раствор на трансдермален фластер не е возможно прецизно да се одржи истата доза. Пациентите кои претходно биле третирани со Exelon капсули или Exelon перорален раствор, треба да преминат на Exelon трансдермален фластер према следново:

- Пациентите кои земале перорална доза на rivastigmine од 3 mg/на ден може да преминат на Exelon трансдермалниот фластер 5 (4,6 mg rivastigmine/24 часа).
- Пациентите кои земале перорална доза на rivastigmine од 6 mg/на ден може да преминат на Exelon трансдермалниот фластер 5 (4,6 mg rivastigmine/24 часа).
- Пациентите кои примаат стабилна и добро ја поднесуваат дозата од 9 mg/на ден може да преминат на Exelon трансдермалниот фластер 10 (9,5 mg rivastigmine на 24 часа). Ако пероралната доза од 9 mg на ден не е стабилна или пациентот не ја поднесува добро, се препорачува да премине на Exelon трансдермалниот фластер 5.
- Пациентите кои земале перорална доза на rivastigmine од 12 mg/на ден може да преминат на Exelon трансдермалниот фластер 10 (9,5 mg rivastigmine/24 часа).

Употреба кај пациенти со бубрежни нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со бубрежни нарушувања.

Употреба кај деца и адолесценти под 18 години

Не се препорачува rivastigmine да се употребува кај деца.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Употребата на Exelon трансдермалниот фластер е контраиндициран кај пациентите со позната преосетливост кон rivastigmin, другите карбаматни деривати како и кон другите составни делови на препаратот. Ефикасноста и сигурноста на rivastigmin не е испитувана кај пациенти со тешки хепатални нарушувања.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Со зголемување на дозата се зголемува и инциденцата и тжината на несаканите ефекти, посебно при промената на дозата. Доколку третманот е прекината повеќе од 3 дена, повторното започнување на терапијата треба да биде со Exelon трансдермалниот фластер 5.

Гастроинтестиналните пореметувања како што се гадење и повраќање може да се појават на почетокот на третманот и/или при зголемувањето на дозата.

Кај пациентите со Алцхаимерова болест за време на третманот со инхибиторир на холинестераза, во кои спаѓа и rivastigmin може да дојде до намалување на телесната тежина. Поради тоа за време на третманот со Exelon трансдермалниот фластер кај пациентите



потребно е да се следи телесната тежина.

Exelon трансдермалниот фластер, како и другите холинергични супстанции, мора со претпазливост да се употребува кај пациентите со “sick sinus syndrome” или други пореметувања во спроведувањето (синаотријален блок, атриовентрикуларен блок); кај пациентите со гастритис или дуоденален улкус, или кај пациентите со предиспозиција на овие заболувања, поради можната зголемена секреција на киселини во желудникот (холинергичната стимулација може да ја зголеми секрецијата на киселини во желудникот). Поради тоа претпазливост е потребна и при истовремена употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови или антиреуматици; кај пациенти со предиспозиција на уринарни опструкции или конвулзии, затоа што холиномиметиците може да ги влошат овие состојби; кај пациенти со астма и други опструктивни пулмонални заболувања.

Како и другите холиномиметици, rivastigmin може да ги влоши екстрапирамидалните симптоми. Влошувањето на симптомите на Паркинсоновиот синдром и повремени тремор било забележано кај пациентите со Паркинсон со деменција кои биле третирани со Exelon капсулите. Вакви несакани ефекти може да се појават и при употребата на Exelon трансдермалниот фластер.

Кај пациентите со телесна тежина под 50 kg појавата на несакани ефекти и прекинувањето на третманот како резултат на несаканите ефекти е зголемено.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Специфични студии на интеракции со Exelon трансдермалниот фластер не се изведени. Со оглед на тоа што фармакокинетиката на трансдермалниот фластер е различна од онаа на пероралните дозажни форми, интеракциите кои можат да се јават

Rivastigmin воглавно се метаболизира со хидролиза со помош на естераза. Минимално се метаболизира и со посредство на цитохром P450 изоензимите. Поради тоа не се очекуваат фармакокинетски интеракции со други лекови кои се метаболизираат со овие ензими.

Исто така, не се забележани фармакокинетски интеракции помеѓу rivastigmin и digoxin, warfarin, diazepam или fluoxetine во студиите направени на здрави доброволци. Продолжувањето на протромбинското време предизвикано од варфаринот не се менува со употребата на rivastigmin. Освен тоа не е забележани несакани ефекти на спроводниот систем на срцето при истовремена администрација на digoxin и warfarin.

Истовремената администрација на rivastigmin со други често употребувани лекови, како што се: антациди, антиеметици, антидијабетици, антихипертензиви со централно дејство, β -блокатори, калциум антагонисти, инотропни лекови, лекови за angina pectoris, нестероидни антиинфламаторни лекови, естрогени, аналгетици, бензодиазепини и антихистаминици, не ја промениле кинетиката на rivastigmin, и не е поврзана со зголемувањето на ризикот од појава на клинички релевантни несакани ефекти.

Не постојат искуства за можни интеракции при истовремената администрација на rivastigmin со анксиолитиците (освен бензодиазепините), антипсихотиците (освен рисперидон), антиепилептиците или антидепресивите.

Врз база на неговите фармакодинамски искуства, rivastigmin не смее да се употребува



истовремено со други холиномиметици, затоа што може да интерферира со дејството на антихолинергичните лекови.

Како инхибитор на холинестеразата, rivastigmin може да го потенцира дејството на сукцинилхолин- мускулните релаксатори за време на анестезијата.

4.6. БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Студиите во кои е испитуван тератогениот потенцијал на rivastigmin покажале дека не поседува тератоген потенцијал. Но со оглед на тоа што не постојат соодветни клинички испитувања кај бремени жени, потребна е претпазливост кога се употребува за време на бременоста.

Доење

Rivastigmin се екскретира во млекото кај животните. Не е познато дали rivastigmin се екскретира во хуманото млеко. Поради тоа пациентките треба да се воздржат од доење за време на третманот или да го одбијат доенчето пред да го започнат третманот.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Алцхајмеровата болест може да го отежне управувањето со моторно возило или машина или тоа да биде невозможно. Rivastigmin може да предизвика вртоглавица и поспаност, посебно на почетокот на третманот или кога дозата се зголемува. Кај пациентите со деменција третирани со rivastigmin, способноста да управуваат со моторно возило или машини треба да го евалуира докторот што го лекува.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Инциденцата на несаканите дејства кај пациентите третирани со Exelon трансдермалниот фласте 10 (9.5 mg/24 часа) е помала во однос на појавата на несаканите дејства кај пациентите третирани со Exelon капсулите (до 12 mg/на ден). Најчести несакани дејства се гадење и повраќање.

Најчестите несакани дејства се од страна на гастроинтестиналниот систем како што се гадење и повраќање и се јавуваат посебно кога има промена на дозата, односно кога дозата се зголемува..

На следнава листа ќе бидат наведени несаканите дејства пријавени во една 24-месечна дупло-слепа, плацебо контролирана клиничка студија на 291 пациент со Алцхајмерова деменција третирани со Exelon трансдермалните фластери во различни дози.

Честота

Многу често (>1/10), често (>1/100 до <1/10), помалку често (>1/1000 до <1/100), ретко (>1/10 000 до <1/1000), многу ретко (<1/10 000).



Пореметување на метаболизмот и исхраната

Често: губење на апетит, намален апетит.

Психиатриски пореметувања

Често: анксиозност, депресија, несоница.

Помалку често: агитација, делириум, халуцинации.

Пореметување на нервниот систем

Често: главоболка, вртоглавица.

Невообичаено: цереброваскуларни пореметувања, синкопа, поспаност.

Многу ретко: екстрапирамидални системи.

Срцеви пореметувања

Невообичаено: аритмија (брадикардија, суправентрикуларни екстрасистоли).

Гастроинтестинални пореметувања

Често: повраќање, гадење, диспепсија, абдоминална болка.

Невообичаено: гастричен улкус, гастроинтестинални хеморагии (хеморагичен дуоденитис)

Кожа

Невообичаено: хиперхидросис.

Генерални пореметувања и промени на местото на администрација

Често: црвенило на местото на апликацијата, пруритус или едем, замор, астения.

Невообичаено: контактен дерматитис, изнемоштеност.

Табела 1: несакани дејства ($\geq 2\%$ кај сите групи) добиени од 24 неделната студија со Exelon трансдермалниот фластер кај пациентите со Алцхајмерова деменција.

Несакани дејства кај пациенти со Алцхајмерова деменција ($\geq 2\%$ кај сите групи)	Exelon трансдермален фластер 10 (9.5 mg/24 часа) n (%)	Exelon капсули, 12 mg/на ден n (%)	Плацебо n (%)
Вкупно пациенти во студијата	291	294	302
Вкупно пациенти со несакани дејства	147 (50.5)	186 (63.3)	139 (46.0)
Гадење	21 (7.2)	68 (23.1)	15 (5.0)
Повраќање	18 (6.2)	50 (17.0)	10 (3.3)
Диареа	18 (6.2)	16 (5.4)	10 (3.3)
Губење на тежина	8 (2.7)	16 (5.4)	4 (1.3)
Вртоглавица	7 (2.4)	22 (7.5)	7 (2.3)
Намален апетит	2 (0.7)	12 (4.1)	3 (1.0)
Главоболка	10 (3.4)	18 (6.1)	5 (1.7)
Губење на апетит	7 (2.4)	14 (4.8)	3 (1.0)
Депресија	11 (3.8)	13 (4.4)	4 (1.3)
Несоница	4 (1.4)	6 (2.0)	6 (2.0)



Абдоминална болка	7 (2.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
Болкво горниот дел на абдоменот	3 (1)	6 (2)	6 (2)
Астения	5 (1.7)	17 (5.8)	3 (1.0)
Анциозност	9 (3.1)	5 (1.7)	4 (1.3)
Замор	5 (1.7)	2 (0.7)	4 (1.3)

Несаканите дејства кои биле забележани за време на администрацијата на Exelon капсулите и пероралниот раствор се следниве (нивната појава е можна и употребата на Exelon трансдермалниот фластер): инфекции на уринарниот тракт, хипертензија, панкреатитис и тешки повраќања поврзани езофагеална руптура (многу ретко), конвулзии, ангина пекторис, дуденален улкус, абнормални хепатални тестови, ненадеен пад (невообичаено), тремор, конфузија (често).

Иритација на кожата

Во сите клинички студии, била користена скалата за иритација на кожата со цел да се процени реакцијата на кожата и да се утврди степенот на црвенило, оток, десквамација, фисури и болка/пецкање/жарење на местото на апликацијата. Најчесто пријавуван симптом бил еритем на кожата кој во најголем број на случаи се губел во тек на 24 часа. Во 24 неделната дупло-слепа студија најчести симптоми на скалата за иритација со Exelon трансдермалниот фластер 10 (9.5 mg/24 часа) биле: многу лесна (21.8%), лесна (12.5%) или средно тешка (6.5%) еритема и многу лесен (11.9%), лесен (7.3%) или средно тежок (5.0%) пруритус. Најчесто пријавувани тешки симптоми со Exelon трансдермалниот фластер 10 (9.5 mg/24 часа) биле пруритус (1.7%) и еритема (1.1%). Најголем број од реакцијата на кожата се на местото на апликацијата, и само кај 2.4% од пациентите кои го користеле Exelon трансдермалниот фластер 10 (9.5 mg/24 часа) доведуваат до предвременно прекинување на терапијата.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Во најголем број на случаи на предозирања со пероралниот rivastigmin, не се забележани клинички знаци и симптоми, и скоро сите пациенти продолжиле со третманот. Клиничките симптоми кои можат да се појават при предозирање се следниве: гадење, повраќање, дијареа, хипертензија и халуцинации. Како резултат на познатите ваготонични ефект на инхибиторите на холинестераза врз работата на срцето, исто така може да се јави брадикардија и/или синкопа. Во литературата има документирано случај на труење со rivastigmin во доза од 46 mg. По конзервативното лекување, болниот целосно се опоравил во период од 24 часа.

До сега не постојат податоци за предозирање со Exelon трансдермалниот фластер.

Третман

Rivastigmin има плазматски полу-живот од околу 3.4 часа и долготрајна



ацетилхолинестеринска инхибиција од околу 9 часа. Поради тоа, кај случаи на асимтоматско предозирање, се препорачува да се отстрани трансдермалниот фластер, и да не се аплицира нов во тек на 24 часа. Кај предозирање поврзано со тешко гадење и повраќање може да се примени некој антиеметик. По потреба може да се употреби симптоматска терапија за другите несакани дејства.

Кај масовно предозирање, како антидот се користи атропин сулфат со почетна доза од 0.003 mg/kg интра вески. Во зависност од клиничкиот одговор дозата може да се зголеми. Употребата на скополамин како антидот не се препорачува.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

АТС класификација: N06DA03

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Патолошките промени на Алцхаимеровата болест се однесуваат на холинергичните нервни патишта кои се проектираат од големиот мозок до кората на хипокампусот. Овие патишта се вклучени во на учењето, меморијата, вниманието и когнитивните процеси. Rivastigmin, е инхибитор на ацетилхолинестеразата и бутирилхолинестеразата од карбаматски со централно дејство, и се смета дека ја олеснува холинергичната неуротрансмисија преку забавување на деградацијата на ослободувањето на ацетилхолинот од функционалните интактни холинергични неурони. Податоците добиени од испитувањата направени на животни покажале дека rivastigmin селективно ја зголемил расположивоста на ацетилхолинот во кортексот и хипокампусот. Поради тоа Exelon може да го подобри ефектот холинергично предизвиканиот когнитивен дефицит кај пациентите со деменција поврзана со Алцхаимерова болест. Исто така постојат индикации дека инхибицијата на холинестеразата може да го забави создавањето на амилоидогени бета-амилоид прекурсорните протеин фрагменти (APP fragments). Ова исто така доведува забавување на формирањето на амилоидни плаки, кои се едни од важните патолошки промени кај Алцхаимеровата деменција.

Rivastigmin формира ковалентна врска со таргетниот ензим, која привремено го инактивира ензимот. Rivastigmin администриран во доза од 3 mg ка здрави мажи ја намалува активноста на ацетилхолинестеразата (AChE) во цереброспиналната течност за околу 40% во тек на првите 1.5 часа после администрацијата. Враќањето на активноста на ензимот на базната линија се постигнува за околу 9 часа после максималниот инхибиторен ефект. Активноста на бутирилхолинестеразата (BuChE) во цереброспиналната течност била привремено инхибирана кај здравите доброволци, но оваа инхибиција траела само 3.6 часа. Кај пациентите со Алцхаимерова болест, инхибицијата ацетилхолинестеразата во цереброспиналната течност предизвикана од rivastigmin била дозно зависна до највисоката испитувана доза (6 mg два пати на ден). Инхибицијата на активноста бутирилхолинестеразата во цереброспиналната течност кај пациентите со Алцхаимерова болест била слична со онаа на ацетилхолинестеразата. Посе администрација на 6 mg два пати на ден, активноста се намалила од базната линија за повеќе од 60%. Ефектот на rivastigmin врз активноста на ацетилхолинестеразата и бутирилхолинестеразата во цереброспиналната течност се одржувала и по 12 месеци од администрацијата. Забележана била статистички сигнификантна корелација помеѓу степенот на инхибицијата на ацетилхолинестеразата и



бутирилхолинестеразата во цереброспиналната течност предизвикана од rivastigmin, и промени во когнитивните перформанси кај пациентите со Алцхаимерова болест. Само инхибицијата на бутирилхолинестеразата во цереброспиналната течност покажала сигнификантна корелација со подобрувања во субтестовите поврзани со брзината, вниманието и меморијата.

Клиничка ефикасност кај пациентите со Алцхаимерова деменција

Ефикасноста на Exelon трансдермалниот фластер во третманот на Алцхаимерова болест била демонстрирана во 24 неделната дупло-слепа студија и за време на дополнителната отворена екстензиона фаза. Пациентите кои биле испитувани имале MMSE (Mini-Mental State Examination) збир помеѓу 10 и 20. Ефикасноста била установена преку употреба на независни параметарски тестови кои биле применети во одредени интервали за време на 24 неделниот третман. Во нив се вклучени ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Cognitive Subscale) за мерење на когнитивните перформанси, ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, глобална оцена на пациентот од страна на докторот, и ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activites of Daily Living; оцена од особата што се грижи за пациентот за дневните активности како што се персонална хигена, исхрана, облекување, купувања, задржување на можноста за ориентација во простор како и способности поврзани со финансиите). Резултатите од 24 неделната студија за двата примарни оценувани параметри и секундарниот параметар се сумирани во Табела 2.

	Exelon трансдермален фластер 10	Exelon капсули 12 mg/на ден	Плацебо
ITT-LOCF популација	n = 251	n = 256	n = 282
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
средни вредности ± стандардна девијација SD	27.0 ± 10.3	27.9 ± 9.4	28.6 ± 9.9
Промена на средна вредност-24 недела ± SD	-0.6 ± 6.4	-0.6 ± 6.2	1.0 ± 6.8
p- вредност во однос на плацебо	0.005* ¹	0.003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
средни вредности ± стандардна девијација SD	3.9 ± 1.20	3.9 ± 1.25	4.2 ± 1.26
Промена на средна вредност-24 недела ± SD	0.010* ²	0.009* ²	
p- вредност во однос на плацебо			
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
средни вредности ± стандардна девијација SD	50.1 ± 16.3	49.3 ± 15.8	49.2 ± 16.0
Промена на средна вредност-24 недела ± SD	-0.1 ± 9.1	-0.5 ± 9.5	-2.3 ± 9.4
p- вредност во однос на			



плацебо	0.013 ^{*1}	0.039 ^{*1}	
NPI-12	(n=248)	(n=253)	(n=281)
средни вредности ± стандардна девијација SD	13.9 ± 14.1	15.1 ± 14.1	14.9 ± 15.7
Промена на средна вредност-24 недела ±SD	-1.7 ± 11.5	-2.2 ± 11.9	-1.7 ± 13.8
p- вреднос во однос на плацебо	0.744 ¹	0.512 ¹	
MMSE	(n=250)	(n=256)	(n=281)
средни вредности ± стандардна девијација SD	16.7 ± 3.0	16.4 ± 3.0	16.4 ± 3.0
Промена на средна вредност-24 недела ±SD	1.1 ± 3.3	0.8 ± 3.2	0.8 ± 3.5
p- вреднос во однос на плацебо	<0.001 ^{*2}	<0.002 ^{*2}	
Ten Point Clock Test	(n=245)	(n=246)	(n=269)
редни вредности ± стандардна девијација SD	4.5 ± 3.6	4.4 ± 3.6	4.3 ± 3.6
Промена на средна вредност-24 недела ±SD	0.1 ± 3.1	0.2 ± 2.9	-0.1 ± 3.2
p- вреднос во однос на плацебо	0.079 ²	0.152 ²	
Trail Making Test –A	(n=241)	(n=240)	(n=258)
средни вредности ± стандардна девијација SD	183.3 ± 87.5	177.2 ± 86.2	178.3 ± 85.6
Промена на средна вредност-24 недела ±SD	-12.3 ± 55.1	-9.8 ± 66.1	7.7 ± 56.6
p- вреднос во однос на плацебо	<0.001 ^{*1}	<0.001 ^{*1}	
NPI Caregiver distress	(n=248)	(n=253)	(n=281)
средни вредности ± стандардна девијација SD	7.4 ± 7.1	8.2 ± 7.6	7.8 ± 7.7
Промена на средна вредност-24 недела ±SD	-1.0 ± 5.5	-1.1 ± 6.6	-1.1 ± 6.3
p- вреднос во однос на плацебо	0.993 ¹	0.756 ¹	

p ≤ 0.05 во однос на плацебо

ITT: intent to treat (намера за третман); LOCF: последна опсервација која била извршена

¹ Врз база на ANCOVA (анализа на коваријанта), со факторите третман и земја и основни вредности како коваријанта.



² Врз база на CMH test (Van Elteren test), тест кој го исклучува факторот зрмја. Negativ ADAS-Cog, NPI и Trail Making Test промени кои индицираат подобрувања. Positive ADCS-ADL MMSE и Ten Point Clock Test промени, и ADCS-CGIC резултати < 4 кои укажуваат на подобрување.

Во 24 неделната студија, клинички релевантен одговор на третманот бил забележана кај 17.4% од пациентите кои користеле Exelon трансдермалниот фластер 10, 19.0% од пациентите кои користеле Exelon капсули (12 mg/на ден) и 10.5% од пациентите кои примале плацебо. Клиничките релевантни промени биле дефинирани како подобрување од најмалку 4 поени на ADAS-Cog скалата без истовремено влошување на вредностите на ADCS-CGIC или ADCS-ADL скалата.

Табела 3

	Пациенти со клинички сигнификантен одговор (%) после 24 недели		
	Exelon трансдермален фластер 10	Exelon капсули 12 mg/на ден	Плацебо
Подобрување од најмалку 4 поени на ADAS-Cog скалата без истовремено влошување на вредностите на ADCS-CGIC или ADCS-ADL скалата.	17.4*	19.0**	10.5

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ во однос на плацебо

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Апсорпцијата на rivastigmin од Exelon трансдермалниот фластер е бавна. После првата доза, детектибилни плазматски концентрации се забележани после период од 0.5 до 1 час. После тоа концентрациите пополека растат при што по 8 часа се добиваат концентрации слични на максималните. Максималните концентрации се постигнуваат после 10 до 16 часа. Откако ќе се постигнат максималните плазматски концентрации, тие почнуваат пополека да се намалуваат во тек на преостанатиот 24 часаовен период од времето на апликацијата. При повеќекратното дозирање (во steady state), плазматските концентрации на почетокот се намалуваат пополека по замената на претходниот трансдермален фластер со нов, за околу средно 40 минути, се додека апсорпцијата од новиот трансдермален фластер стане побрза од елиминацијата. Плазматските вредности потоа се зголемуваат до постигнување на нови максимални концентрации по околу 8 часа. Во steady state, правите вредности се за околу 50% од максималните вредности. Ова се разликува од пероралната администрација, каде што концентрациите паѓаат на привидна нула помеѓу индивидуалните дози. Промената на плазматските концентрации се следи кај сите јачини на фластери во ранг од Exelon трансдермален фластер 5 (4.6 mg/24 часа) до Exelon трансдермален фластер 10 (9.5 mg/24 часа). Иако е помалку изразена во однос на пероралните формулации експозицијата на rivastigmin (C_{max} и AUC) се зголемува пропорционално со зголемување на дозите на трансдермалниот фластер. Споредено со Exelon трансдермалниот фластер 5 (4.6 mg/24 часа), AUC на rivastigmin бил 2.6 пати поголем со Exelon трансдермалниот фластер 10 (9.5 mg/24 часа). Индексот на флукуација (FI), добиен од релативната разлика помеѓу максималните и



правите концентрации ($[C_{\max} - C_{\min}] / C_{\text{avg}}$), бил во ранг од 0.57 до 0.77 по апликација на трансдермален фластер, што укажува на значајно намалена флукуација помеѓу правата и максималната концентрација во однос на пероралните формулации ($FI = 3.96$ со 6 mg/ден и 4.15 со 12 mg/на ден). Со одредување според компартмански модел Exelon трансдермален фластер манифестирал еквивалентна експозиција со онаа постигната со апликација на перорална доза од приближно 6 mg два пати на ден (12 mg/на ден).

Во студиит со еднакратна апликација директната компарација помеѓу Exelon трансдермалниот фластер со пероралната администрација, интра-индивидуалната варијабилност во фармакокинетските параметри на rivastigmin (оптимизирани со доза/kg/tt) изнесувала 43% ($C_{\max}$) односно 49% (AUC_{0-24h}) по апликацијата на трансдермалниот фластер. Истата изнесувала 74%, односно 103%, по перорална администрација на капсули. Слично на тоа и интра-индивидуалната варијабилност во фармакокинетските параметри била пониска по апликација на трансдермален фластер откоку по администрација на перорални капсули во steady state кај пациенти со Алцхаимерова болест кај кои биле давани повеќекратни дози на rivastigmin. Интра-индивидуалната варијабилност изнесувала најмногу 45% ($C_{\max}$) односно 43% (AUC_{0-24h}) со трансдермалниот фластер. Истата изнесувала 71% односно 73% по перорална администрација.

Корелацијата помеѓу експозицијата на лекот во steady state (rivastigmin и метаболитот NAP226-90) и телесната тежина е регистрирана кај пациентите со Алцхаимерова деменција. Во споредба со пациентите телесна тежина од 65 kg steady state концентрациите се очекува да бидат приближно за два пати поголеми од пациентит телесна тежина од 35 kg, а приближно за половина повисоки кај пациентите со телесна тежина од 100 kg. Влијанието на телесната тежина на концентрациите на лекот укажуваат дека е потребна посебна претпазливост со мала телесна тежина во периодот на титрацијата на дозата.

Не се регистрирани проблеми со ослободувањето на rivastigmin кои постигнува вредности од 50% во текот на 24 часовната апликација на трансдермалниот фластер.

Разлики во плазматските концентрации кога се употребува различно место на апликација

Експозицијата (AUC_{∞}) на rivastigmin(и метаболитот NAP226-90) била повисока кога Exelon трансдермалниот фластер се аплицирал во горниот дел на грбот градите и надлактицата. Доколку ниту една од овие места е недостапна, трансдермалниот фластер може исто така да се аплицира на абдоменот или на надколеницата. Во секој случај докторот траба да земе во обзир дека при апликација на тие места, плазматските вредности на rivastigmin се за приближно 20-30% пониски.

И покрај тоа што плазматските вредности се повисоки вториот ден во однос на првиот ден, не постои акумулација на rivastigmin, или неговиот метаболит NAP226-90), во плазмата кај пациентите со Алцхаимерова болест третирани со Exelon трансдермален фластер.

Дистрибуција

Rivastigmin слабо се врзува за протеините од плазмата (околу 40%). Без проблеми ја поминува хемато-енцефалната бариера при што волуменот на дистрибуција е во ранг од 1.8-2.7 L/kg.



Метаболизам

Rivastigmin брзо и скоро комплетно се метаболизира, со плазматски полу-живот од околу 3.4 часа по отстранувањето на трансдермалниот фластер. Елиминацијата е лимитирана со степенот на апсорпцијата (flip-flop kinetics), со што се објаснува долгиот $t_{1/2}$ на елиминација по апликацијата на трансдермалниот фластер (3.4 часа) во однос на пероралната и интравенската администрација (1.4 до 1.7 часа). Rivastigmin примарно се метаболизира од холинестераза-посредуваната хидролиза до неговите декарбамилатниот метаболит. In vitro, овие метаболити покажуваат минимална инхибиција на ацетилхолинестеразата (<10%). Врз база на податоците добиени од in vitro и анималните студии, цитохром P-450 изоензимите минимално се вклучени во метаболизмот на rivastigmin. Вкупниот плазматски клиренс на rivastigmin изнесува околу 130 L/h после интравенска администрација на 0.2 mg и паѓа на 70 L/h после интравенска администрација на 2.7 mg. Оваа е во согласност со нелинеарната надпропорционална фармакокинетика на rivastigmin која се базира на сатурационата елиминација.

Односот за AUC_{∞} помеѓу метаболитот и неметаболизираниот лек изнесува околу 0.7 по апликација на трансдермален фластер односно 3.5 по перорална администрација. Ова укажува дека активната супстанца се метаболизира помалку при дермална апликација. Помала количина на NAPP226-90 се создава по апликација на трансдермален фластер веројатно поради малиот пресистемски (хепатален first pass) метаболизам.

Елиминација

Само мала кличина од непроменетиот rivastigmin може да се најде во урината. Метаболитите воглавно се елиминираат преку бубрезите. По администрација на обележан ^{14}C -rivastigmin, елиминацијата била брза и воглавно завршила (>90%) во тек на 24 часа. Помалку од 1% од администрираната доза се екскретира во фецесот.

Фармакокинетика специјална популација на пациенти

Постари пациенти

Возраста нема влијание врз експозицијата на rivastigmin кај пациентите со Алцхаимерова болест третирани со Exelon трансдермалниот фластер.

Пациенти со хепатални пореметувања

До сега не се изведени студии со Exelon трансдермалниот фластер кај пациенти со хепатални пореметувања. По перорална администрација на rivastigmin кај пациенти со лесни до средно тешки пореметувања, C_{max} бил приближно 60% повисок во однос на здравите доброволци и AUC бил повеќе од два пати повисок.

Пациенти со ренални пореметувања

До сега не се изведени студии со Exelon трансдермалниот фластер кај пациенти со ренални пореметувања. По перорална администрација, C_{max} и AUC на rivastigmin кај пациентите со



Алцхаимерова болест со средно тешки ренални пореметувања биле повеќе од два пати повисоки во однос на здравите доброволци. Намало промени во $C_{\max}$ и AUC на rivastigmin кај пациентите со Алцхаимерова болест со тешки ренални пореметувања.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Хронична токсичност

Студиите на хронична перорална и локална токсичност изведени на глвци, стаорци, зајци, кучиња и морски прасиња покажале дека има само појава на прекумерни фармаколошки ефект. Не биле забележани промени на ниво на органите. Пероралната и локалната доза биле лимитирани како резултат на високата сензитивност кон холинергичните супстанции кај животните кои биле испитувани, при што не можело да се одредат сигурносните граници на експозиција кај луѓето.

Мутагеност

Rivastigmin не покажал мутагени својства во серијата на *in vivo* тестови (генска мутација, примарни DNK пореметувања, хромозомски пореметувања). При администрација на највисоката доза било забележано лесно зголемување на бројот на клетки со хромозомални аберации во тестовите дизајнирани за детекција на хромозомални пореметувања *in vitro*. Од друга страна, не биле најдени евидентна кластогена активност во *in vivo* тестовите за хромозомски аберации. Према тоа може да се заклучи дека *in vitro* тестовите биле лажно позитивни.

Канцерогеност

При администрација на максималната толерабилна доза, резултатите од студиите направени на глвци и стаорци по перорална и локална администрација, потврдиле дека rivastigmin не поседува канцероген потенцијал. Експозицијата на rivastigmin и неговите метаболити била приближно еквивалентна со хуманата експозиција за време на третманот со највисоката доза rivastigmin капсулите или трансдермалниот фластер.

Тератогеност

Студиите на стаорци и зајци покажале дека rivastigmin во доза од 2.3 mg/kg/на ден не поседува тератоген потенцијал. Слично на тоа, rivastigmin аплициран во доза од 1.1 mg/kg/на ден кај стаорци не покажал појава на пореметување како на фертилитетот, репродуктивните перформанси или *in utero* и постнаталниот раст и развој. Специфични студии со трансдермалниот фластер не се изведени на животни.

Дермална токсичност

Rivastigmin трансдермалниот фластер не е фототоксичен. Во други студии на дермална токсичност била забележана лесна иритација на кожата кај лабораториските животни, вклучувајќи ја и контролата. Ова индицира на потенцијалот на трансдермалниот фластер да предизвика лесна еритема кај пациентите.



6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕСЦИПИЕНТИ

Витамин Е, poly butylmethacrylate, methyl-methacrylate, acrylic copolymer и silicone oil.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Со цел да се обезбеди правилна адхезија на трансдермалниот фластер, на местото на апликацијата не смее да биде нанесена крема, лосион или пудер.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Да не се употребува после рокот на траење напишан на кутијата.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура од 15 до 25° С.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Exelon трансдермален фластер 5

5 cm² трансдермален фластер содржи 9 mg rivastigmin (4.6 mg/24 часа): пакувањето содржи 30 трансдермални фластери.

Exelon трансдермален фластер 10

10 cm² трансдермален фластер содржи 18 mg rivastigmin (9.5 mg/24 часа): пакувањето содржи 30 трансдермални фластери.

Exelon трансдермален фластер 10

10 cm² трансдермален фластер содржи 18 mg rivastigmin (9.5 mg/24 часа): пакувањето содржи 60 (2 x 30) трансдермални фластери.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Novartis Pharma Schweiz Inc., Berne, Швајцарија.

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО



10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември, 2008.



A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, overlapping loops and a long horizontal stroke at the end.