CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastinorm, 6,0 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 6,0 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Twarde kapsułki żelatynowe o żółtym korpusie i czerwonym wieczku. Na wieczku znajduje się biegnący od środka czarny nadruk „R9VS" powyżej nadruku „6".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

<u>Dawka początkowa</u>
1,5 mg dwa razy na dobę.

<u>Ustalanie optymalnej dawki</u>
Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane występujące podczas leczenia pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia), mogą ustąpić, jeśli pominie się jedną lub kilka dawek. W razie utrzymywania się działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę dobową do poprzedniej dobrze tolerowanej dawki lub przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca
Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia
Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznawiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby
Ze względu na zwiększenie ekspozycji u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, należy starannie ustalić wielkość dawki w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci
Rywastygmina nie jest zalecana do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów z:
- nadwrażliwością na substancję czynną, inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w składzie.
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznawiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W innym przypadku przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności i wymioty mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki. Wymienione działania niepożądane częściej

występują u kobiet. U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta. W razie nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą należy odpowiednio zmienić dawkę produktu leczniczego Rivastinorm, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Występowały one zwłaszcza po zwiększeniu dawki i po dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów z predyspozycjami do tych chorób.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych chorób.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów.

Podobnie jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcynylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznych produktów leczniczych.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych przeprowadzonych na szczurach zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży.

Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo, czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Choroba Alzheimera może stopniowo osłabiać zdolność kierowania pojazdami lub zaburzać zdolność obsługi maszyn. Ponadto rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. W związku z tym lekarz prowadzący powinien rutynowo ocenić zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit oraz zmniejszenie masy ciała.

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z częstością występowania, na początku najczęściej występujące, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia psychiczne	
Często	Pobudzenie
Często	Splątanie
Niezbyt często	Bezsenność
Niezbyt często	Depresja
Bardzo rzadko	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy
Często	Bóle głowy
Często	Senność
Często	Drżenie
Niezbyt często	Omdlenie
Rzadko	Drgawki
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe (w tym nasilenie choroby Parkinsona)

Zaburzenia serca	
Rzadko	Dławica piersiowa
Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Bardzo często	Biegunka
Często	Bóle brzucha i dyspepsja
Rzadko	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Bardzo rzadko	Krwawienie z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Częstość nieznana	Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Brak łaknienia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększone wartości wyników badań
Niezbyt często	czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie
Rzadko	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia, astenia
Często	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Przypadkowy upadek
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą.

Tabela 2

Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność
Często	Lęk
Często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Nasilenie choroby Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Niezbyt często	Dystonia
Zaburzenia serca	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka

Często Często	Ból brzucha i niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często	 Zwiększona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	 Sztywność mięśni
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Często	 Brak łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często	 Męczliwość i astenia Zaburzenia chodu

Tabela 3 przedstawia odsetek i liczbę pacjentów uczestniczących w 24tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	**Rywastygmina n(%)**	**Placebo n(%)**
Wszyscy badani pacjenci	**362 (100)**	**179 (100)**
Wszyscy pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych ani przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie rywastygminą. Jeśli wystąpiły objawy przedawkowania, były to: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na akcję serca mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

Leczenie
Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W razie ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylne 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinoesterazy, kod ATC: N06D A03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekaźnictwo neurosynaptyczne przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholiny, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego
Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. Należały do nich: skala ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale - ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus - ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. Progressive Deterioration Scale - dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch z trzech wieloośrodkowych 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanie ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a prori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o

10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, w tej samej tabeli zamieszczono dane dotyczące retrospektywnie zdefiniowanej reakcji na leczenie. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobowa, potrzebna do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

	Pacjenci z klinicznie istotną poprawą (%)			
	Pacjenci włączeni do badania		**Pacjenci poddani ostatniej obserwacji**	
Kryterium oceny odpowiedzi	**Rywastygmina 6-12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rywastygmina 6-12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIS-Plus i PDS.	10*	6	12**	6

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

ADAS-Cog: (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale) – ocena zdolności poznawczych; CIBIC-Plus: (ang. Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus) – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna; PDS: (ang. Progressive Deterioration Scale) - ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach podczas 6-miesięcznego okresu leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	**ADAS-Cog Rywastygmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Rywastygmina**	**ADCS-CGIC Placebo**
Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd

Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88[1]		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001[1]		0,007[2]	
Populacja ITT – LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54[1]		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

1 na podstawie ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

2 Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategorialną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej; ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale): ocena zdolności poznawczych; ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change): ocena globalna zdolności poznawczych.

Choć wykazano skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie, lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	**ADAS-Cog Rywastygmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Rywastygmina**	**ADAS-Cog Placebo**
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		**Pacjenci bez omamów wzrokowych**	
Populacja ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27[1]		2,09[1]	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002[1]		0,015[1]	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		**Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)**	
Populacja ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9

± SD Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73[1]		2,14[1]	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002[1]		0,010[1]	

1 na podstawie ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale): ocena zdolności poznawczych; MMSE (ang. Mini-Mental State Examination): krótka skala oceny stanu umysłowego

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Metabolit ten wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w metabolizowaniu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Wydalanie

W moczu nie stwierdzono niezmienionej rywastygminy; wydalanie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy znakowanej izotopem ^{14}C wydalanie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Z kałem wydala się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

W badaniach u zdrowych ochotników biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa, w porównaniu do zdrowych ochotników,.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości C_{max} i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże wartości C_{max} i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednak u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy**.**

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Magnezu stearynian
Hypromeloza (2,4-3,6mPa.s)
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Osłonka kapsułki - korpus:
Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Osłonka kapsułki - wieczko:
Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Tusz:
Szelak
Glikol propylenowy
Amoniak stężony
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium

Opakowanie zawiera 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 112 kapsułek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17353

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2010-09-28

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-09-28