CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IVAGALMIN, 6 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 6 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

IVAGALMIN, 6 mg, kapsułki, twarde z jasnopomarańczowym wieczkiem z czarnym nadrukiem "RIVA 6 mg" i karmelowym korpusem, zawierające 6 mg rywastygminy w postaci granulowanego proszku w kolorze białym do prawie białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Rozpoznanie należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu.

Produkt IVAGALMIN należy podawać 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 pacjent dobrze toleruje tę dawkę, 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, można w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki rozważyć po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku 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 można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie oceniać 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, gdy działanie terapeutyczne przestanie być widoczne.

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 rywastygminy 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.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Ze względu na zwiększenie ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami 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
Produkt IVAGALMIN nie jest zalecany 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 pozostałych przypadkach 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 przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana dawka leku, jak zalecono w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub 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, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

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, inymi typami otępień lub innymi typami zaburzeń pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania produktu IVAGALMIN 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 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

Jako inhibitor cholinoesterazy, rywastygmina 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 protombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano 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 powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności 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, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą powinien rutynowo oceniać lekarz prowadzący.

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 podatne od mężczyzn na wystąpienie, jako działań niepożądanych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

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

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 ≥1/1000 do <1/100, rzadko ≥1/10 000 do <1/1000, 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 Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko	Pobudzenie Splątanie Bezsenność Depresja Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
Zaburzenia serca	
Rzadko Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki 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	
Niezbyt często	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Zwiększona potliwość

Rzadko	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często Często Niezbyt często	Uczucie zmęczenia i astenia Złe samopoczucie Przypadkowy upadek
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowo, po zastosowaniu rywastygminy w systemie transdermalnym, obserwowano następujące działania niepożądane: niepokój, majaczenie, gorączka (często).

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

Tabela 2

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

Tabela 3 przedstawia liczbę i odsetek 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 nasilanie się 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 z wcześniej zdefiniowanymi 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 mięśniowa	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 lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na pracę 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 9 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. Jeśli wystąpią inne działania niepożądane, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku 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: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina jest inhiborem 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.

<u>Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego</u>
Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. Oceny dokonano stosując skalę ADAS-Cog (ocena zdolności poznawczych), skalę CIBIC-Plus (ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skalę PDS (dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w pracach domowych, np. zakupy, 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, poniżej. 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 retrospektywnie zdefiniowaną reakcję 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, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	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, o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa	29***	18	32***	19
PDS: poprawa, o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa, o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog bez pogorszenia w skalach CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

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 w przedziale 10-24. Skuteczność rywastygminy ocenianio za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie 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	nie dotyczy	nie dotyczy
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]		nie dotyczy	
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	nie dotyczy	nie dotyczy
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]		nie dotyczy	
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, u których uzyskano dalsze dane;
LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Mimo że 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**	
ITT + RDO population	(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 ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
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, dla których uzyskano dalsze dane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu 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 do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit 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 procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i zmniejszył się do 70 l/godz. 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 zaburzeniami czynności wątroby
U osób z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
U osób z umiarkowanymi zaburzeniami 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 ciężkimi zaburzeniami 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. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki około 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:
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 5cp
Krzemionka, koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Otoczka kapsułki:
Żelaza tlanek żółty, E172
Tytanu dwutlenek, E171
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony E172

Tusz do nadruku:
Szelak,
Glikol propylenowy,
Amoniak stężony,
Żelaza tlenek czarny E 172
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystego PVC/Aluminium w pudełku tekturowym zawierającym 28, 56 i 112 kapsułek twardych.

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

Galex, d.d.,
Tišinska ulica 29g,
9000 Murska Sobota,
Słowenia

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

17361

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