

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaxon, 4,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci rywastygminy wodorowinianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Rivaxon, 4,5 mg: karmelowe kapsułki z czarnym nadrukiem "RIVA 4,5 mg" zawierające biały lub szary, granulowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Leczenie objawowe łagodnej do średnio ciężkiej 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 Rivaxon należy podawać dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułki powinny być połykane w całości.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie optymalnej dawki

Leczenie rozpoczyna się od dawki 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. W przypadku dobrej tolerancji stosowanej dawki można rozważyć dalsze jej zwiększenie do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, 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 pominię 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

Skuteczna dawka wynosi 3-6 mg dwa razy na dobę. Aby uzyskać maksymalną korzyść terapeutyczną, pacjenci powinni przyjmować produkt w największej dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść terapeutyczną. Z tego względu działanie terapeutyczne rywastygminy należy regularnie oceniać, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana dotycząca zanikania objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć, gdy działanie terapeutyczne przestanie być widoczne.

Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie rywastygminą. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwuje się u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Leczenie rywastygminą nie było badane w trwających dłużej niż 6 miesięcy próbach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Wznowienie leczenia

Jeśli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, wznowiając je należy zastosować dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalanie optymalnej dawki powinno w takim przypadku odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Ze względu na zwiększoną ekspozycję, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i łagodnymi lub umiarkowanymi 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 Rivaxon nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Rivaxon jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną, inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- 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 rośnie wraz ze zwiększaniem się dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, podawanie produktu leczniczego należy wznowiać stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Ustalanie optymalnej dawki: Krótco po zwiększeniu dawki obserwowano 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), które u części pacjentów ustępowały po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie produktu leczniczego Rivaxon (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 są częstsze 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 Rivaxon, 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.

Należy zachować ostrożność, stosując rywastygminę u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaxon 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. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaxon u pacjentów z predyspozycjami do tych chorób.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z ciężką postacią otępienia związanego z chorobą Alzheimera lub chorobą Parkinsona, innymi typami otępienia ani z innymi typami zaburzeń pamięci (np. ze związanym z wiekiem pogorszeniem się funkcji poznawczych), dlatego nie zaleca się stosowania produktu Rivaxon w tych grupach pacjentów.

Podobnie jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. U pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona obserwowano nasilenie choroby (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) oraz zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach omawiane zdarzenia 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 pacjentów 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 sukcyntylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność przy wyborze leków znieczulających. W razie potrzeby, należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia produktem Rivaxon.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi lekami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie leków antycholinergicznym.

W badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na spowodowane przez warfarynę wydłużenie czasu protrombinowego. Nie zaobserwowano, by jednoczesne podanie rywastygminy i digoksyny wpływało niekorzystnie na przewodnictwo w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, choć 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, by rywastygmina wpływała na płodność lub 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. Produktu Rivaxon nie 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 obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe pogarszanie się zdolności kierowania pojazdami mechanicznymi lub upośledzać zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie na początku leczenia i w okresie zwiększania dawki. W rezultacie rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Dlatego, u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą lekarz prowadzący powinien systematycznie oceniać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

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

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych produktem leczniczym Rivaxon obserwowano następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z częstością występowania (na początku przedstawiono najczęściej występujące), zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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 Bezsennaś Depresja Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Ból głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym nasilenie choroby Parkinsona)
Zaburzenia serca	
Rzadko Bardzo rzadko	Dusznicza bolesna 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 Rzadko	Zwiększona potliwość 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
--------	-------------------------

Następujące dodatkowe działania niepożądane obserwowano u pacjentów stosujących rywastygminę w postaci systemu transdermalnego: niepokój, majaczenie, gorączka (często).

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

Tabela 3 zawiera 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 nasilenie się objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane mogące oznaczać nasilenie się objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu	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

U większości pacjentów przypadkowe przedawkowanie rywastygminy nie powodowało żadnych klinicznych objawów przedmiotowych ani podmiotowych i prawie wszyscy kontynuowali leczenie rywastygminą. W przypadkach, gdy objawy wystąpiły, obejmowały: nudności, wymioty i biegunkę, nadciśnienie tętnicze oraz omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku rywastygmina została przyjęta w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

Leczenie

Ponieważ okres półtrwania rywastygminy w osoczu wynosi około 1 godziny, a zahamowanie działania acetylocholinoesterazy trwa około 9 godzin, w przypadkach bezobjawowego przedawkowania zaleca się przerwanie stosowania rywastygminy na 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe innych nieprawidłowości.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

Rywastygmina jest należącym do grupy karbaminianów inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy, który, jak się uważa, ułatwia cholinergiczne przekąźnictwo neurosynaptyczne, spowalniając proces rozkładu acetylcholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może korzystnie wpływać na związane z układem cholinergicznym objawy ubytkowe dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona.

Rywastygmina hamuje cholinesterazy tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co czasowo je inaktywuje. U zdrowych młodych mężczyzn, podana doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylcholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu 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 acetylcholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (największa badana dawka). Zahamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą było podobne do zahamowania 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 okresu leczenia. Należały do nich: skala ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) - oceniająca zdolności poznawcze w oparciu o wyniki uzyskane przez pacjenta, skala CIBIC-Plus (Clinician Interview Based Impression of Change) – będąca obszerną oceną całościową pacjenta, przeprowadzaną przez lekarza i uwzględniającą udział opiekuna, oraz skala PDS (Progressive Deterioration Scale) – przeprowadzaną przez opiekuna ocenę sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w pracach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w otoczeniu, a także zaangażowanie w zadania związane z finansami, itp.

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

Wyniki dotyczące pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna reakcja na leczenie, zebrane z dwóch (spośród trzech najważniejszych) wieloośrodkowych, 26tygodniowych badań klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, przeprowadzonych u pacjentów z łagodną do umiarkowanie ciężką postacią otępienia typu alzheimerowskiego, przedstawiono w Tabeli 4, poniżej.

Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę o przynajmniej 10% w skali PDS.

Dodatkowo, w tej samej tabeli zamieszczono dane dotyczące retrospektywnie zdefiniowanej reakcji na leczenie. W przypadku tej drugiej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej według tej definicji u pacjentów przyjmujących rywastygminę w zakresie od 6 do 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

Kryterium oceny reakcji	Pacjenci z klinicznie istotną reakcją na leczenie (%)			
	Pacjenci włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	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

Skuteczność rywastygminy w leczeniu pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona wykazano w 24-tygodniowym, wieloośrodkowym badaniu głównym kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy wykazano za pomocą dwóch niezależnych skal (skali ADAS-Cog, służącej do oceny zdolności poznawczych oraz skali oceny globalnej ADCS-CGIC, ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change), za pomocą których oceniano pacjentów w regularnych odstępach czasu podczas sześciomiesięcznego okresu leczenia - patrz: Tabela 5.

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
Skorygowana różnica 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
Skorygowana różnica między grupami	3,54 ¹		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		0,001 ²	

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

²Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

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.

Choć skuteczność leczenia wykazano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepszy efekt w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Lepszy wynik leczenia obserwowano również 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 ± 10,1	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
Skorygowana różnica 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
Skorygowana różnica między grupami	4,73 ¹		2,14 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹Na 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 jest szybko i całkowicie wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 razy większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie (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 cholinesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinesterazy (<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/h po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i zmniejszał się do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Wydalenie

W moczu nie stwierdza się obecności niezmienionej rywastygminy; wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy znakowanej izotopem ¹⁴C, wydalenie z moczem w ciągu 24 godzin jest szybkie i niemal całkowite (>90%). Z kałem wydala się mniej niż 1% podanej dawki. U pacjentów z chorobą Alzheimera nie dochodzi do kumulacji rywastygminy, ani jej dekarbamylowanego metabolitu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż biodostępność rywastygminy u osób w podeszłym wieku jest większa, niż u zdrowych ochotników, to badania przeprowadzone u pacjentów z chorobą Alzheimera w wieku od 50 do 92 lat nie wykazały związanych z wiekiem zmian biodostępności.

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności wątroby stężenie $C_{\max}$ rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa, niż u zdrowych ochotników.

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U osób z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek wartości $C_{\max}$ i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe, niż u osób zdrowych; jednak u osób z ciężkim upośledzeniem czynności nerek wartości $C_{\max}$ i AUC nie zmieniały się.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone 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 żadnych danych dotyczących marginesu bezpieczeństwa, które 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 dawki 10^4 razy większe, niż wynosi maksymalna ekspozycja kliniczna. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, w których stosowano maksymalne tolerowane dawki, nie wykazano działania rakotwórczego, jednak ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była w nich mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równoważne temu, jakie u ludzi występuje po przyjęciu maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 12 mg na dobę. Jednakże 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:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 5cp
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz:

Szelak
Glikol propylenowy
Amoniak stężony
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest pakowany w blistry z przezroczystej folii PVC/Aluminium.

Blistry pakowane są w tekturowe pudełka. Opakowania zawierają 28, 56 lub 112 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOGENED S.A.
ul. Pojezierska 99
91-342 Łódź

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO