CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine Tiefenbacher 4,5 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Rivastigmine Tiefenbacher 4,5 mg kapsułki, twarde
Proszek o barwie białawej do jasnożółtej w kapsułkach z brązowym wieczkiem i brązowym korpusem

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. Rozpoznanie należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy zapewniona 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, możliwe jest w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Jeśli podczas leczenia pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona wystąpią działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata łaknienia), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia), pominięcie jednej lub kilku dawek może doprowadzić do ich ustąpienia. W razie utrzymywania się działań niepożądanych należy czasowo zmniejszyć dawkę dobową do poprzedniej dobrze tolerowanej dawki lub leczenie należy przerwać.

Dawka podtrzymująca
Skuteczna dawka terapeutyczna wynosi 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 złagodzenie objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć, jeśli nie stwierdza się już oznak działania terapeutycznego.

Nie jest możliwe przewidzenie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie rywastygminą. 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 efektów działania terapeutycznego w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia
Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy je ponownie rozpoczynać, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalanie dawki optymalnej 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 lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkt 5.2).
Nie prowadzono badań z udziałem 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,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy je ponownie rozpoczynać, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, w celu zmniejszenia możliwości 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) obserwowano krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach podawanie rywastygminy przerywano (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. Pacjenci z chorobą Alzheimera mogą tracić na wadze, co wiązane jest ze stosowaniem inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W razie nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki, jak zalecono w punkcie 4.2. Niektóre przypadki ciężkich wymiotów związane były z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Przypadki takie występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub stosowaniu dużych dawek 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. Należy zachować ostrożność w czasie leczenia pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także pacjentów, u których istnieją predyspozycje 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 w czasie leczenia pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych chorób.

Nie badano zastosowania rywastygminy u pacjentów z ciężką 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 leku w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie objawów (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i częstsze lub silniejsze drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). 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, typu sukcynylocholiny, stosowanych do znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność przy wyborze środka do znieczulenia. Jeśli konieczne, należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia.

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

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony podawaniem warfaryny.
W czasie równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny nie obserwowano działań niepożądanych związanych z przewodnictwem w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych, jednak 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 obserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, na szczurach, obserwowano 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, lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać 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 zaburzenia żołądka i jelit oraz zmniejszenie masy ciała, jako działań niepożądanych.

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

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania (od najczęstszych) 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 pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą 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 Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Bóle brzucha i dyspepsia Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	 Jadłowstręt
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często	 Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko	 Nadmierne pocenie Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbyt często	 Uczucie zmęczenia, astenia Złe samopoczucie Przypadkowe upadki
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 Często Często	 Bezsenność Lęk Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Często Często Często Niezbyt często	 Drżenie Zawroty głowy Senność Ból 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	 Nudności Wymioty 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	 Jadłowstręt Odwodnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często	 Męczliwość i astenia Zaburzenia chodu

Tabela 3 przedstawia liczbę i odsetek pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym 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-szkieletowa	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków przypadkowego przedawkowania nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych ani przedmiotowych i prawie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Z uwagi na znane działanie wagotoniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na częstość akcji serca wystąpić mogą również bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku przyjęto 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły całkowicie w ciągu 24 godzin.

Leczenie
Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy w przypadkach bezobjawowego przedawkowania zaleca się przerwanie przyjmowania rywastygminy na 24 godziny. Gdy przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie wystąpienia innych działań niepożądanych, jeśli konieczne, 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.

Rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, który, jak się uważa, usprawnia neurosynaptyczne przekaźnictwo cholinergiczne przez spowalnianie rozkładu acetylocholiny uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Rywastygmina może więc łagodzić zaburzenia procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wchodzi w interakcje z enzymami docelowymi, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co czasowo inaktywuje te enzymy. U zdrowych młodych mężczyzn doustna dawka 3 mg zmniejsza aktywność 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 wykazywało zależność od dawki w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę, czyli największej stosowanej dawki. 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. Objęły one: skalę ADAS-Cog (ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (dokonana przez lekarza ogólna ocena ogólnego funkcjonowania pacjenta uwzględniająca udział opiekuna), oraz skala PDS (dokonana przez opiekuna ocena

sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w pracach 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, Krótka skala oceny stanu umysłowego) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch z trzech kluczowych wieloośrodkowych 26-tygodniowych badań klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4 poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a prori* jako poprawę stanu klinicznego o co najmniej 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 przedstawiono 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 rzeczywista dawka dobowa konieczna do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji u pacjentów otrzymujących dawki 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 (%)			
	Włączeni do badania		**Ekstrapolacja 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 CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale*; CIBIC-Plus: *Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus*; PDS: *Progressive Deterioration Scale*

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

Skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona wykazano w 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym kontrolowanym placebo oraz w jego 24-tygodniowej otwartej fazie przedłużonej. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono poniżej w Tabeli 5: 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]		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	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]		nie dotyczy	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

[1]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*): ekstrapolacja ostatniej obserwacji, ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale* skala ADAS w części dotyczącej czynności poznawczych, ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*), wspólny program badań nad chorobą Alzheimera –ocena globalna zmian dokonana przez lekarza.

Skuteczność leczenia wykazano w całej badanej populacji, dane sugerują jednak, 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 ± 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]		0,0101[1]	

[1]ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.
ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie. Stężenie maksymalne w osoczu osiągane jest po około 1 godzinie. W wyniku interakcji rywastygminy z jej enzymem docelowym dochodzi do około 1,5-ktotnego zwiększenia biodostępności, 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 do dekarbamylowanego metabolitu (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy przy udziale cholinoesterazy. 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/h 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 przez nerki jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy znakowanej izotopem ^{14}C wydalanie przez nerki zachodzi szybko i prawie całkowicie (>90%) w ciągu 24 godzin. Z kałem wydala się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono kumulacji rywastygminy ani jej głównego metabolitu u pacjentów z chorobą Alzheimera.

Osoby 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 w wieku od 50 do 92 lat nie wykazały różnic w biodostępności związanych z wiekiem.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby
U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami wątroby stężenie maksymalne C_{max} rywastygminy było o około 60% większe niż u zdrowych ochotników, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Pacjenci z zaburzeniami nerek
U osób z umiarkowanymi zaburzeniami nerek wartości C_{max} i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe niż u osób zdrowych; jednak u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartości C_{max} i AUC się nie zmieniały.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykonane na myszach, szczurach i psach wykazały tylko efekty związane z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. Ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu zwierzęcego w badaniach na zwierzętach nie ustalono marginesu bezpieczeństwa w odniesieniu do narażenia u człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne stosowane klinicznie. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne.
W badaniach na myszach i szczurach z zastosowaniem najwyższych tolerowanych dawek nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż narażenie na rywastygminę i jej metabolity było mniejsze niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe maksymalnej zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednak w porównaniu z maksymalną dawką u ludzi, u zwierząt uzyskano ok. 6-krotnie większą, dawkę.

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

Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwu-tlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister: 3 lata
PVC/PVDC/Aluminium blister: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

PVC/PVDC/Aluminium blister: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są pakowane w OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blistry lub PVDC/Aluminium blistry, dostępne w różnych wielkościach opakowań (7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 112, 120, 168 lub 250 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

Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG)
Van-der-Smissen-Strasse 1

22767 Hamburg
Niemcy

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