

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmin Orion, 6 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 6,0 mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

Kapsułki 6 mg: Proszek o białawy do jasnożółtego, w żelatynowej kapsułce złożonej z czerwonego nieprzezroczystego korpusu i z pomarańczowego nieprzezroczystego wieczka.

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 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.

Dawka początkowa: 1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie optymalnej dawki: 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.

Występujące podczas leczenia działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drzeń) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W razie utrzymywania się działań niepożądanych, należy czasowo 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 dobową 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 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 wznowiać 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 lub młodzieży (poniżej 18 roku życia).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów z

- nadwrażliwością na rywastygminę, 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 i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać 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) obserwowano krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie produktu leczniczego Rivastigmin Orion (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, co

wiąże się 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 Alzheimer'a 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, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych do 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 jej równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergiczných produktów leczniczych.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między 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 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 Cięża i laktacja

Ciąża:

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.

Laktacja:

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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 związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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 wrażliwe 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 rywastygminą.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania (od najczęściej występujących), zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Często Niezbyt często Bardzo rzadko	Pobudzenie Splątanie Bezsensowność Depresja Omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> Bardzo 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)
<i>Zaburzenia serca</i>	

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

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

Tabela 2

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

Często	Biegunka Ból brzucha i niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często	Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Sztywność mięśni
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	Brak łaknienia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	Brak łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	Uczucie zmęczenia, astenia Zaburzenia chodu

Tabela 3 przedstawia odsetek i liczbę 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-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 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 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. 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 dożylnie 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 przekazywanie neurosynaptyczne przez spowalnianie rozkładu acetylocholinoesterazy, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Rywastygmina może więc 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 (z rywastygminą referencyjną)

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których w regularnych odstępach czasu oceniano wyniki w trakcie 6-miesięcznego leczenia. Zastosowano: skalę ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale - ocena zdolności poznawczych), skalę CIBIC-Plus (ang. Clinician Interview Based Impression of Change - ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna), oraz skalę 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. robienie 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) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4 poniżej.

Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta zdefiniowano *a priori* 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 tabeli 4 zamieszczono retrospektywnie zdefiniowaną reakcję na leczenie.

W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub więcej w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową potrzebną 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, którzy zostali 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, gdy brak pogorszenia w skali 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 (z rywastygminą referencyjną)

W 24-tygodniowym, wielośrodkowym, 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 (ang. Mini-Mental State Examination) 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 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		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 Wartość p w porównaniu z placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		nd <0,001 ²	

nd – nie dotyczy

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

² Dane 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, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Mimo iż 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	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1

wyjściowe ± SD				
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 Wartość p w porównaniu z placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pacjenci z umiarkowanym ośpieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym ośpieniem (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 Wartość p w porównaniu z placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy z jej enzymem docelowym, 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. Powstały w ten sposób dekarbamylowany 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 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 wydalana była 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, 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 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; jednak 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 chromosomowych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach 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

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Osłonka kapsułki - korpus i wieczko:

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVdC/Aluminium. Opakowania zawierające 28, 56, 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

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

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

Pozwolenie nr: 16647

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

12.04.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.09.2013