SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2011 -03- 23

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signelon 4,5 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 4,5 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Signelon 4,5 mg kapsułki twarde to kapsułki żelatynowe twarde w kolorach karmelowym/karmelowym, z czarnym nadrukiem „RIVA 4.5mg" na korpusie, zawierające 4,5 mg rywastygminy w postaci ziarnistego proszku w kolorze bieli lub złamanej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie łagodnej do średnio zaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Objawowe leczenie łagodnej do średnio zaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i prowadzić lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia towarzyszącego chorobie Parkinsona. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą należy rozpocząć jedynie, kiedy pacjent ma zapewnioną opiekę osoby, która może kontrolować regularne przyjmowanie przez niego leku.

Signelon należy podawać dwa razy na dobę, podczas porannego i wieczornego posiłku. Kapsułki należy połykać w całości.

Dawka początkowa
1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalenie optymalnej dawki
Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana, 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 musi być również uwarunkowane dobrą tolerancją poprzedniej dawki przyjmowanej przez okres co najmniej dwóch tygodni.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa

Jeśli u pacjentów z otępieniem towarzyszącym chorobie Parkinsona wystąpią działania niepożądane (np. nudności, wymioty, ból brzucha lub utrata apetytu), ubytek masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenie), pacjenci ci mogą zareagować pozytywnie na pominięcie jednej lub więcej dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dobowa dawka powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki lub należy przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca
Dawka terapeutyczna wynosi 3 do 6 mg dwa razy na dobę. W celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując najwyższą, dobrze tolerowaną dawkę. 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 konieczna jest regularna kliniczna ocena działania terapeutycznego rywastygminy, szczególnie u pacjentów przyjmujących dawki mniejsze niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku efektów działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja na rywastygminę jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia zaobserwowano u pacjentów z umiarkowanym otępieniem towarzyszącym chorobie Parkinsona. Podobnie lepszy efekt leczenia zaobserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona cierpiących na omamy wzrokowe (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia
Jeśli przerwano leczenie na okres dłuższy niż kilka dni, należy je wznowić, rozpoczynając od dawki 1,5 mg dwa razy na dobę, a następnie ustalić optymalną dawkę w sposób wyżej opisany.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z uwagi 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
Nie zaleca się stosowania leku Signelon u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane w leczeniu pacjentów:
- ze znaną nadwrażliwością na rywastygminę, inne pochodne karbaminianu lub na którekolwiek substancje pomocnicze wchodzące w skład leku.
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
al. Ujazdowskie 4/6

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość i nasilenie działań niepożądanych zwykle wzrastają po większych dawkach. W przypadku przerwania leczenia na okres dłuższy niż kilka dni, leczenie wznawia się dawką 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 innych wypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, np. nudności i wymioty, mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i/lub w okresie zwiększania dawki. Wymienione działania niepożądane występują najczęściej u kobiet. U pacjentów z chorobą Alzheimera może nastąpić zmniejszenie masy ciała. Zaobserwowano, że u tych pacjentów ma to związek ze stosowaniem inhibitorów cholinoesterazy, między innymi rywastygminą. W okresie leczenia należy kontrolować masę ciała pacjentów.

W razie nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą, konieczna jest zmiana dawki, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie działania niepożądane występowały zwłaszcza w okresie zwiększania dawki lub przyjmowania dużych dawek rywastygminy.

Rywastygminę należy stosować ostrożnie 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. Zaleca się ostrożność w leczeniu pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy oraz pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych chorób.

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

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Zaleca się ostrożność w leczeniu pacjentów z predyspozycją do tych chorób.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub chorobie Parkinsona, z innymi typami otępienia lub z innymi typami zaburzeń pamięci (np. zaburzenia czynności poznawczych związane z wiekiem), dlatego stosowanie leku u tych grup pacjentów jest niewskazane.

Podobnie jak inne środki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywołać objawy pozapiramidowe. U pacjentów z otępieniem towarzyszącym chorobie Parkinsona zaobserwowano nasilenie choroby (w tym spowolnienie ruchowe, dyskineza, nieprawidłowość chodu) oraz częstsze występowanie i nasilenie drżenia (zobacz punkt 4.8). Te działania niepożądane doprowadziły w niektórych wypadkach do przerwania podawania rywastygminy (np. przerwanie z powodu drżenia 1, 7% w grupie przyjmujących rywastygminę w porównaniu do 0% w grupie przyjmujących placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Farmacji
00-952 Warszawa

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jako inhibitor cholinoesterazy, rywastygmina może zaostrzać działanie leków zwiotczających mięśnie typu sukcynylocholiny, stosowanych w znieczuleniu ogólnym. Zaleca się ostrożność w wyborze środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Z uwagi na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Może ona wpływać na działanie antycholinergicznych produktów leczniczych.

W badaniach prowadzonych na zdrowych ochotnikach nie zaobserwowano interakcji farmakodynamicznej między rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. Nie zaobserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym w wyniku równoczesnego podania digoksyny i rywastygminy.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, interakcje metaboliczne z innymi produktami leczniczymi wydają się mało prawdopodobne, chociaż może mieć ona działanie hamujące na metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. Nie zaobserwowano wpływu na płodność lub rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików, z wyjątkiem dawek wywierających działanie toksyczne na organizm matki. W badaniach przed- i pourodzeniowych na szczurach zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Nie należy stosować rywastygminy w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

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

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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 powyższym rywastygmina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Dlatego lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność do prowadzenia pojazdu i obsługi skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem przyjmujących rywastygminę.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku dotyczą zaburzeń żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymiotów (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. Badania kliniczne wykazały, że kobiety są bardziej podatne na działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit, a także na zmniejszenie masy ciała niż mężczyźni.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Nadzoru Aptecznego i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Tabela 1 zawiera wykaz działań niepożądanych, obserwowanych u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, leczonych produktem leczniczym Signelon.

Działania niepożądane wymieniono wg częstości występowania, rozpoczynając 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 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	Zawrót głowy Ból 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 i tachykardia)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Nie znana	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów związane były z pęknięciem przełyku (zobacz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Brak łaknienia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często Rzadko	Wzmożona potliwość Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często Często Niezbyt często	Zmęczenie i astenia Złe samopoczucie Przypadkowy upadek
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

W przypadkach stosowania plastrów transdermalnych z rywastygminą, zaobserwowano następujące dodatkowe działania niepożądane: niepokój, majaczenie, gorączka (często).

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem towarzyszącym chorobie Parkinsona, leczonych produktem leczniczym Signelon.

Tabela 2

Zaburzenia psychiczne	
Często Często Często	Bezsenność Lęk Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często Często Często Często Często Często Często Niezbyt często	Drżenie Zawrót 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 Często Często	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wzmożona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Sztywność mięśni

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często Często	Brak łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często Często	Męczliwość i astenia Zaburzenia chodu

Tabela 3 przedstawia odsetek i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem towarzyszącym chorobie Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane działania niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Zdefiniowane wcześniej działanie niepożądane mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	**rywastygmina l (%)**	**Placebo l (%)**
Całkowita liczba pacjentów objętych badaniem	362 (100)	179 (100)
Całkowita liczba pacjentów z działaniami 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
Zaburzenie czynności ruchowych	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

U większości pacjentów przypadkowe przedawkowanie rywastygminy nie powodowało żadnych klinicznych objawów przedmiotowych ani podmiotowych i prawie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie rywastygminą. Zaobserwowanymi objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka oraz nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znany wpływ wagotoniczny inhibitorów cholinoesterazy na częstość akcji serca, należy się liczyć z możliwością wystąpienia bradykardii i/lub omdlenia. W jednym wypadku doszło do przyjęcia produktu leczniczego w dawce 46 mg; w wyniku leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

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. Jeśli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie środków przeciwwymiotnych. Jeśli wystąpią inne działania niepożądane, w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

W wypadku 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, usprawniającym cholinergiczne przekaźnictwo neurosynaptyczne przez spowalnianie rozkładu acetylocholiny, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Stąd rywastygmina może łagodzić ubytki funkcji poznawczych związane z układem cholinergicznym w otępieniu towarzyszącym chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie na specyficzne enzymy, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U młodych zdrowych mężczyzn doustna dawka 3 mg obniżyła czynność acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny od podania. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowych po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera stopień hamowania aktywności AChE w płynie mózgowo-rdzeniowym przy użyciu rywastygminy był zależny od dawki, przy czym najwyższa testowana dawka wynosiła 6 mg dwa razy na dobę. Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą, był podobny do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego
Skuteczność działania rywastygminy wykazano za pomocą trzech niezależnych, specyficznych kryteriów, w których oceniano wyniki w regularnych odstępach czasu w trakcie 6 miesięcy leczenia. W tym: ADAS-Cog (ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem udziału opiekuna), oraz skala PDS (dokonana przez opiekuna ocena w zakresie codziennych czynności pacjenta, takich jak przestrzeganie higieny osobistej, jedzenie, ubieranie się, obowiązki domowe np. zakupy, zdolność przystosowania się do otoczenia, a także udział w czynnościach związanych z finansami etc.).

Wynik testu MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) u osób uczestniczących w badaniu wynosił od 10 do 24.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa

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 postaci otępienia typu alzheimerowskiego, zamieszczono 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 retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu wg CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu wg PDS. Średnia dawka dobowa w grupie pacjentów przyjmujących 6–12 mg i odpowiadających tej definicji 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	**Rywastygmina 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rywastygmina 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: poprawa stanu o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus 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 otępienia związanego z chorobą Parkinsona udowodniono w 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej trwającej 24 tygodnie. Pacjenci objęci tym badaniem uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10 do 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 i skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCSCGIC 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 dot.	nie dot.
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]		nie dot.	
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 dot.	nie dot.
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]		nie dot.	
Wartość **p** w porównaniu z placebo	<0,001[1]		0,001[2]	

[1] W oparciu o ANCOVA z terapią i krajem, jako czynnikami i wartościami początkowymi ADAS-Cog, jako współzmienną. Zmiana dodatnia oznacza poprawę.
[2] Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategorialną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena.
ITT (ang. Intent-To-Treat): Grupa wyznaczona do badania; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): Pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Chociaż skuteczność leczenia zaobserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze wyniki w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie, zaobserwowano lepszy wynik w porównaniu z placebo u pacjentów cierpiących na omamy wzrokowe (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
Skorygowana różnica między grupami	4,27[1]		2,09[1]	
Wartość **p** w porównaniu z placebo	0,002[1]		0,015[1]	

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
[illegible] Warszawa

	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]	

[1]W oparciu o ANCOVA z terapią i krajem, jako czynnikami i wartościami początkowymi ADAS-Cog, jako współzmienną. Zmiana dodatnia oznacza poprawę.
ITT (ang. Intent-To-Treat): Grupa wyznaczona do badania; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): Pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, co do których uzyskano dalsze dane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Rywastygmina wchłania się bardzo szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. W rezultacie oddziaływania leku na jego enzym docelowy wzrost dostępności biologicznej jest około 1,5 razy większy, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna po przyjęciu dawki 3 mg wynosi około 36% ±13%. Przyjmowanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie (t_{max}) o 90 minut, 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 bardzo szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy z udziałem cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. *In vitro,* metabolit ten wykazuje jedynie minimalną aktywność hamującą w odniesieniu do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* i badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w metabolizmie 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 nie zmienionej rywastygminy; główną drogą eliminacji jest wydalanie metabolitów przez nerki z moczem. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem ^{14}C, wydalanie przez nerki z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki wydalane jest z kałem. U pacjentów z chorobą Alzheimera nie stwierdzono akumulacji rywastygminy lub dekarbamylowanego metabolitu.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Chociaż dostępność biologiczna rywastygminy była większa u osób starszych niż u młodych ochotników, badania na pacjentach z chorobą Alzheimera w wieku 50 do 92 lat nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością 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 ponad dwukrotnie większa.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek
U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników, 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 wielokrotnym podaniu wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały jedynie 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, którego możnaby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym zastosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne. Wynik testu mikrojąderkowego *in vivo* był negatywny.

W badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie zaobserwowano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż na człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i ludzi, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe maksymalnej 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. Badania, w których dawkę podawano doustnie ciężarnym szczurom i królikom, nie wykazały działania teratogennego rywastygminy.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 5 cp
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:
Żelaza tlenek żółty E172
Tytanu dwutlenek E171
Żelatyna E441
Żelaza tlenek czerwony E172

Tusz do nadruku o składzie:
Szelak
Glikol propylenowy
Stężony roztwór amoniaku,
Żelaza tlenek czarny E 172
Potasu wodorotlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych wymagań odnośnie przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest opakowany w blistry z przeźroczystego PVC i folii aluminiowej.
Blistry są zapakowane w tekturowe pudełka zawierające 28, 56 i 112 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczno-Chemiczne „SYNTEZA" Sp. z o.o.
ul. Św. Michała 67/71,
61-005 Poznań,
Polska
Tel +48 61 879 20 81
Fax +48 61 876 51 79
e-mail: biuro@synteza.com.pl

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

18117

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

2011 -04- 14

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU

2011 -04- 14

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa