

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kerstipon 1,5 mg, kapsułki twarde

Kerstipon 3 mg, kapsułki twarde

Kerstipon 4,5 mg, kapsułki twarde

Kerstipon 6 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

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

Każda kapsułka twarda zawiera 6 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde, żelatynowe kapsułki złożone z dwóch nieprzezroczystych żółtych części (wieczka i korpusu) z proszkiem o barwie zbliżonej do białej.

Twarde, żelatynowe kapsułki złożone z dwóch nieprzezroczystych pomarańczowych części (wieczka i korpusu) z proszkiem o barwie zbliżonej do białej.

Twarde, żelatynowe kapsułki złożone z dwóch nieprzezroczystych czerwonych części (wieczka i korpusu) z proszkiem o barwie zbliżonej do białej.

Twarde, żelatynowe kapsułki złożone z dwóch nieprzezroczystych części: czerwonego wieczka i pomarańczowego korpusu, z proszkiem o barwie zbliżonej do białej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do umiarkowanej ciężkiej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

Leczenie objawowe łagodnej do umiarkowanej ciężkiej 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 monitorowanie przyjmowania produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułki 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 ją zwiększyć 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 można je rozważyć po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawkę dobową należy czasowo zmniejszyć do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Skuteczna 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 korzystna zmiana w postaci złagodzenia objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku cech 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 z grupą kontrolną 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 łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, należy starannie przestrzegać zaleceń dotyczących dobierania optymalnej 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 i młodzież*

Rywastygmina nie jest zalecana do stosowania u dzieci.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów z

- nadwrażliwością na substancję czynną, inne karbaminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w składzie;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się ją 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) były obserwowane

krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności i wymioty, mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki. Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą należy kontrolować masę ciała pacjenta. W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest to zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki 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. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

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

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną 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 jej stosowania w tej grupie pacjentów.

Podobnie jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcylinylocholin, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

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

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak jest 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 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 i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługiwanie maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych 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 działań niepożądanych ze strony 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 zostały wymienione zgodnie z częstością występowania, na początku najczęściej występujące, według następującej klasyfikacji: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	Brak łaknienia
Zaburzenia psychiczne Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko	Pobudzenie Splątanie Bezsenna Depresja Omamy
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
Zaburzenia serca Rzadko Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Zaburzenia naczyniowe	

Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Wrzody żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbýt często	Zwiększone parametry czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko	Nadmierne pocenie się Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbýt często	Uczucie zmęczenia, astenia Złe samopoczucie Przypadkowy upadek
Badania diagnostyczne Często	Zmniejszenie masy ciała

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

**Tabela 2**

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Często	Brak łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często	Bezsenna Lęk Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Często Często Często Niezbýt często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Nasilenie choroby Parkinsona Spowolnienie ruchowe Dyskineza Dystonia
Zaburzenia serca Często Niezbýt często Niezbýt często	Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Często Często Często	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często	Zwiększona potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Sztywność mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często	Męczliwość i astenia Zaburzenia chodu

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych 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
Dreszcze	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

#### 4.9 Przedawkowanie

##### Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na częstość rytmu 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. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, 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: inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03.

Rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów; uważa się, że usprawnia ona cholinergiczne przekazywanie nerwowe, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholinoesterazy, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć korzystny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona, związane z przekazywaniem cholinergicznym.

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. 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. Były one następujące: skala ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale) – ocena zdolności poznawczych, skala CIBIC-Plus (ang. Clinician Interview Based Impression of Change) – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza, uwzględniająca udział opiekuna, oraz skala 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. 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) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (na trzy) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką 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, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej według 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 (%)			
	Populacja „według zamierzonego leczenia”		Populacja „przeniesienia ostatniej obserwacji na następną wizytę”	
Kryterium oceny	Rywastygmina	Placebo	Rywastygmina	Placebo N=444

<b>odpowiedzi</b>	<b>6–12 mg N=473</b>	<b>N=472</b>	<b>6–12 mg N=379</b>	
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, \*\*<0,01, \*\*\*p<0,001

#### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, badaniu głównym z podwójnie ślełą próbą, 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 sześciomiesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny całościowej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

**Tabela 5**

<b>Otępienie związane z chorobą Parkinsona</b>	<b>ADAS-Cog Rywastygmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Rywastygmina</b>	<b>ADCS- CGIC Placebo</b>



<b>Populacja ITT + RDO</b>	(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	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Skorygowana różnica między grupami		2,88 <sup>1</sup>		nd
Wartość p w porównaniu z placebo		<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT-LOCF</b>	(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	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Skorygowana różnica między grupami		3,54 <sup>1</sup>		nd
Wartość p w porównaniu z placebo		<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartością początkową ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana oznacza poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena. Znaczenie skrótów: ITT – populacja „według zamierzonego leczenia” (ang. Intent-To-Treat); RDO – pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane (ang. Retrieved Drop Outs); LOCF – populacja „przeniesienia ostatniej obserwacji na następne wizyty” (ang. Last Observation Carried Forward), nd – brak danych.

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane wskazują, 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**

<b>Otępienie związane z chorobą Parkinsona</b>	<b>ADAS-Cog Rywastygmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rywastygmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(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	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami		4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>

0,002<sup>1</sup>

0,015<sup>1</sup>

9

Wartość p w porównaniu z placebo				
	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	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 godzinach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Skorygowania różnica między grupami		4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>
Wartość p w porównaniu z placebo		0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartością początkową ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę. Znaczenie skrótów: ITT – populacja „według zamierzonego leczenia” (ang. Intent-To-Treat); RDO – pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane (ang. Retrieved Drop Outs).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 razy 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<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny), głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Z kałem wydala się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej metabolitu dekarbamylowanego.

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

### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie C<sub>max</sub> rywastygminy było o około 60% większe, a AUC rywastygminy było ponad dwukrotnie większe.

### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości C<sub>max</sub> i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości C<sub>max</sub> i AUC nie zmieniły 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 efekty związane z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10<sup>4</sup> razy większą ekspozycję na produkt leczniczy niż maksymalna obserwowana klinicznie. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była w przybliżeniu równa zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano dawkę ok. sześciokrotnie 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**

#### Granulat:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Kapsułka:

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

Dodatkowa substancja pomocnicza występująca w kapsułce 3 mg, 4,5 mg i 6 mg:  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysty blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium. Każde pudełko zawiera 28, 56 lub 112 kapsułek.

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.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmathen S.A., 6 Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Grecja

tel.: +30 210 666 4300


fax: +30 210 666 6749

e-mail: info@pharmathen.com

#### **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**

  
Panayotis Fotopoulos  
RA Associate  
Pharmathen S.A.