

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ristidic, 1,5 mg, kapsułki twarde
Ristidic, 3 mg, kapsułki twarde
Ristidic, 4,5 mg, kapsułki twarde
Ristidic, 6 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci rywastygminy wodorowinianu.
Każda kapsułka zawiera 3 mg rywastygminy w postaci rywastygminy wodorowinianu.
Każda kapsułka zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci rywastygminy wodorowinianu.
Każda kapsułka zawiera 6 mg rywastygminy w postaci rywastygminy wodorowinianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Ristidic, 1,5 mg: żółto/żółte, żelatynowe kapsułki twarde z nadrukiem "RIVA 1.5 mg" wykonanym czarnym tuszem na części dolnej, zawierające biały lub prawie biały, ziarnisty proszek odpowiadający 1,5 mg rywastygminy.

Ristidic, 3,0 mg: jasnopomarańczowo/jasnopomarańczowe żelatynowe kapsułki twarde z nadrukiem "RIVA 3mg" wykonanym czarnym tuszem na części dolnej, zawierające biały lub prawie biały, ziarnisty proszek odpowiadający 3,0 mg rywastygminy.

Ristidic, 4,5 mg: karmelowo/karmelowe żelatynowe kapsułki twarde z nadrukiem "RIVA 4.5mg" wykonanym czarnym tuszem na części dolnej, zawierające biały lub prawie biały, ziarnisty proszek odpowiadający 4,5 mg rywastygminy.

Ristidic, 6,0 mg: jasnopomarańczowo/karmelowe żelatynowe kapsułki twarde z nadrukiem "RIVA 6 mg" wykonanym czarnym tuszem na części dolnej, zawierające biały lub prawie biały, ziarnisty proszek odpowiadający 6,0 mg rywastygminy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Leczenie objawowe łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Rozpoznanie należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu.

Dawkowanie

Ristidic należy podawać 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

Leczenie rozpoczyna się od dawki 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent dobrze toleruje tę dawkę, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę.

W przypadku dobrej tolerancji stosowanej dawki można rozważyć dalsze jej zwiększenie do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

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

Dawka podtrzymująca

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

Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść terapeutyczną. Z tego względu, należy regularnie oceniać 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, dotycząca zanikania objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć, gdy działanie terapeutyczne przestanie być widoczne.

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

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

Wznowienie leczenia

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Jednak, ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

Brak uzasadnienia do stosowania produktu Ristidic u dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Alzheimer'a.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Ristidic jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną, inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- z wcześniejszymi reakcjami w miejscu podania, wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu rywastygminy w postaci plastra (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych rośnie wraz ze zwiększaniem się dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, podawanie produktu leczniczego należy wznowiać stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu rywastygminy w postaci plastra mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklejenia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie rywastygminy w postaci plastrów może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklejenia plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu przyklejenia plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania rywastygminy w postaci plastrów, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę na skutek kontaktu z plastrami zawierającymi tę substancję, nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki rozległych skórnych reakcji nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Krótko po zwiększeniu dawki obserwowano działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia, u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona), które u części pacjentów ustępowały po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie produktu leczniczego Ristidic (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania produktu leczniczego, jeśli szybko ustali się rozpoznanie i rozpocznie leczenie. Odwodnienie może mieć ciężkie następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W razie nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą należy odpowiednio zmienić dawkę produktu leczniczego Ristidic, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Występowały one zwłaszcza po zwiększeniu dawki i po dużych dawkach rywastygminy.

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

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Należy zachować ostrożność, stosując Ristidic u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów z predyspozycjami do tych chorób.

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

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Ristidic u pacjentów z predyspozycjami do tych chorób.

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

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

Szczególne populacje pacjentów:

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ristidic można stosować w tej populacji pacjentów, jednakże konieczne jest ścisłe monitorowanie.

U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych może być u nich większe.

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 sukcylinylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność dobierając lek, który ma być zastosowany w znieczuleniu. W razie potrzeby, należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia produktem Ristidic.

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

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną.

Podawanie rywastygminy nie wpływa na spowodowane przez warfarynę wydłużenie czasu protrombinowego. Nie zaobserwowano, by jednocześnie podanie rywastygminy i digoksyny wpływało niekorzystnie na przewodnictwo w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, choć rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Produktu Ristidic nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w tabeli 1 i tabeli 2 wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej, w tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych produktem leczniczym Ristidic.

Tabela 1*

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pobudzenie Splątanie Lęk Bezsensowność Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Ból głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym nasilenie choroby Parkinsona)
Zaburzenia serca	
Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Dusznicza bolesna Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, rozlane skórne reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często Często Niezbyt często	Uczucie zmęczenia i astenia Złe samopoczucie Upadek
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

Następujące, dodatkowe działania niepożądane obserwowano u pacjentów stosujących rywastygminę w postaci systemu transdermalnego: majaczenie, gorączka, zmniejszenie apetytu, nietrzymanie moczu (często), nadaktywność psychoruchowa (niezbyt często), rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (częstość nieznana).

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych produktem leczniczym Ristidic.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często Częstość nieznana	Zmniejszenie łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsensowność Lęk Niepokój ruchowy Omamy wzrokowe Depresja Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Często Niezbędnie często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Nasilenie choroby Parkinsona Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza Szttywność (objaw „koła zębatego”) Dystonia
Zaburzenia serca	
Często Niezbędnie często Niezbędnie często Częstość nieznana	Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często Niezbędnie często	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często Bardzo często Często Często Często	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Rozsiane skórne reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Często Często	Upadek Uczucie zmęczenia i astenia Zaburzenia chodu Nasilenie choroby Parkinsona

Następujące, dodatkowe działania niepożądane obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, stosujących rywastygminę w postaci systemu transdermalnego: pobudzenie (często)

Tabela 3 zawiera liczbę i odsetek pacjentów uczestniczących w 24tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane mogące oznaczać nasilenie się objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane mogące oznaczać nasilenie się objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność 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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Ponieważ okres półtrwania rywastygminy w osoczu wynosi około 1 godziny, a zahamowanie działania acetylocholinoesterazy trwa około 9 godzin, w przypadkach bezobjawowego

przedawkowania zaleca się przerwanie stosowania rywastygminy na 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe innych nieprawidłowości.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

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

Rywastygmina wpływa na docelowe enzymy poprzez tworzenie z nimi kompleksu za pomocą wiązania kowalencyjnego, co czasowo je inaktywuje. U zdrowych młodych mężczyzn, podana doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki w zakresie do 6 mg dwa razy na dobę (największa badana dawka). Zahamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą było podobne do zahamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, właściwe dla tej patologii narzędzia badawcze, za pomocą których oceniano pacjentów w regularnych odstępach czasu w trakcie 6-miesięcznego okresu leczenia. Należały do nich: skala ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) - oceniająca zdolności poznawcze w oparciu o wyniki uzyskane przez pacjenta, skala CIBIC-Plus (*Clinician Interview Based Impression of Change*) – będąca obszerną oceną całościową pacjenta, przeprowadzaną przez lekarza i uwzględniającą udział opiekuna, oraz skala PDS (*Progressive Deterioration Scale*) – przeprowadzaną przez opiekuna ocenę sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w pracach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w otoczeniu, a także zaangażowanie w zadania związane z finansami, itp.

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

Wyniki dotyczące pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna reakcja na leczenie, zebrane z dwóch (spośród trzech najważniejszych) wieloośrodkowych, 26tygodniowych badań klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, przeprowadzonych u pacjentów z łagodną do umiarkowanie ciężką postacią otępienia typu alzheimerowskiego, przedstawiono w tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę o przynajmniej 10% w skali PDS.

Dodatkowo, w tej samej tabeli zamieszczono dane dotyczące retrospektywnie zdefiniowanej reakcji na leczenie. W przypadku tej drugiej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia w skali PDS. Średnia dawka dobową, u pacjentów przyjmujących rywastygminę w zakresie od 6 do 12 mg i spełniających tę definicję reakcji na leczenie, wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych leków.

Tabela 4

Kryterium oceny reakcji	Pacjenci z klinicznie istotną reakcją na leczenie (%)			
	Populacja ITT		Populacja LOCF	
	Rywastygmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rywastygmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poprawa, o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa	29***	18	32***	19
PDS: poprawa, o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa, o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog bez pogorszenia w skalach CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

ITT (ang. *Intent-To-Treat*): wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia; LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

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

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Skorygowana różnica między grupami	2,88 ¹		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populacja ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Skorygowana różnica między grupami	3,54 ¹		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		0,001 ²	

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

²Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną 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, u których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Choć skuteczność leczenia wykazano w całej badanej populacji, dane wskazują, że lepszy efekt w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Lepszy wynik leczenia obserwowano również u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Populacja ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Skorygowana różnica między grupami	4,27 ¹		2,09 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	
Populacja ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Skorygowana różnica między grupami	4,73 ¹		2,14 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

ITT (ang. *Intent-To-Treat*): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. *Retrieved Drop Outs*): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, dla których uzyskano dalsze dane.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rywastygminy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 razy większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie na drodze hydrolizy, przy udziale cholinioesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały 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 metabolizowaniu rywastygminy.

Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i zmniejszał się do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Wydalenie

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Zaburzenie czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnych danych dotyczących marginesu bezpieczeństwa, które można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano dawki 10^4 razy większe, niż wynosi maksymalna ekspozycja kliniczna. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, w których stosowano maksymalne tolerowane dawki, nie wykazano działania rakotwórczego, jednak ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była w nich mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równoważne temu, jakie u ludzi występuje po przyjęciu maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 12 mg na dobę. Jednakże u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Hypromeloza 5cp
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Ostonka kapsulki:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w przypadku kapsulek 3 mg, 4,5 mg i 6 mg)

Tusz do nadruku:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest pakowany w blistry z przezroczystej folii PVC/Aluminium.
Blistry pakowane są w tekturowe pudełka. Opakowania zawierają 28, 56 lub 112 kapsulek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ristidic, 1,5 mg, kapsułki twarde: 16807
Ristidic, 3 mg, kapsułki twarde: 16808
Ristidic, 4,5 mg, kapsułki twarde: 16809
Ristidic, 6 mg, kapsułki twarde: 16810

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.05.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.03.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.12.2015