

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine Mylan, 1,5 mg, kapsułki, twarde
Rivastigmine Mylan, 3 mg, kapsułki, twarde
Rivastigmine Mylan, 4,5 mg, kapsułki, twarde
Rivastigmine Mylan, 6 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 1,5 mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Każda kapsułka zawiera 3mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Każda kapsułka zawiera 4,5mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Żelatynowa kapsułka twarda, składająca się z żółtego korpusu z czerwonym napisem „RG 15” i żółtego wieczka z czerwonym napisem „G”. Zawiera biały proszek.

Żelatynowa kapsułka twarda, składająca się z pomarańczowego korpusu z czerwonym napisem „RG 30” i pomarańczowego wieczka z czerwonym napisem „G”. Zawiera biały proszek.

Żelatynowa kapsułka twarda, składająca się z czerwono-brązowego korpusu z czerwonym napisem „RG 45” i czerwono-brązowego wieczka z czerwonym napisem „G”. Zawiera biały proszek.

Żelatynowa kapsułka twarda, składająca się z pomarańczowego korpusu z białym napisem „RG 60” i czerwono-brązowego wieczka z białym napisem „G”. Zawiera biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.
Rozpoznanie należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można

rozpocząć jedynie wtedy, gdy zapewniona jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu przez pacjenta.

Dawkowanie

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 może być rozważane 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 razie utrzymywania się działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę dobową do poprzedniej dobrze tolerowanej dawki lub przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt 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 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 złagodzenia objawów otępienia, leczenie należy przerwać.

Przerwanie leczenia należy również rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego.

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

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednakże ze względu na zwiększenie ekspozycji w tej grupie pacjentów, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej zależnych od dawki działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednakże produkt leczniczy Rivastigmine Mylan w postaci kapsułek może być stosowany u tej grupy pacjentów, pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania rywastygminy u dzieci w leczeniu choroby Alzheimera.

Sposób podania

Rywastygminę należy podawać 2 razy na dobę z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1 lub inne karbaminiany,
- u których wystąpiły wcześniej reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Reakcje skórne w miejscu podania mogą wystąpić przy stosowaniu rywastygminy w postaci systemów transdermalnych i ich nasilenie jest zwykle łagodne lub umiarkowane. Reakcje te same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak korzystanie z rywastygminy w postaci systemów transdermalnych może doprowadzić do alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry należy podejrzewać jeśli odczyny w miejscu podania rozszerzyły się poza obszar skóry zajmowany przez plaster (system transdermalny), jeżeli istnieją dowody bardziej intensywnej reakcji miejscowej (np. zwiększenie rumienia, obrzęk, grudki, pęcherzyki), i jeśli objawy nie ulegają poprawie w ciągu 48 godzin po usunięciu plastra. W tych przypadkach należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

U pacjentów, u których reakcje w miejscu podania wskazują na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry wywołane stosowaniem rywastygminy w postaci plastra i którzy nadal wymagają leczenia rywastygminą, terapia powinna być zmieniona na rywastygminę w postaci doustnej dopiero po ujemnych wynikach testów alergicznych i pod ścisłym nadzorem lekarza. Jest możliwe, że niektórzy pacjenci, którzy uczulili się na rywastygminę przez kontakt z plastrami z rywastygminą, nie będą mogli stosować jej w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu rywastygminy do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki (rozszianego) zapalenia skóry podczas stosowania rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie lub przezskórnie). W takich przypadkach należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio przeszkolić w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) obserwowano krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka są zależne od dawki i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Jeżeli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy odwodnienia, wynikające z długotrwałych wymiotów lub biegunki, pacjentowi należy podać dożylnie płyny i zmniejszyć dawkę lub przerwać podawania leku. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może dojść do utraty masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane z utratą masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W razie nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą należy dostosować właściwą dawkę, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub po dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes; na przykład u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezdem bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu torsade de pointes (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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 należy stosować ostrożnie 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. Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z predyspozycjami do tych chorób.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych), dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy 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

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 i 5.2). U tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność przy dostosowywaniu dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak rywastygmina może być stosowana u tych pacjentów, ale

wymaga ścisłego monitorowania.

U pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg może wystąpić więcej działań niepożądanych i w związku z tym mogą być bardziej skłonni do zaprzestania terapii.

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 sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Zaleca się ostrożność przy wyborze środków znieczulających. W razie potrzeby można rozważyć dostosowanie dawkowania lub tymczasowe przerwanie leczenia.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działanie addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi lekami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie przeciwocholinergicznym produktów leczniczych (np. oksbutyniny, tolterodyny).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (co może prowadzić do omdleń) obserwowano w przypadku łącznego stosowania różnych beta-adrenolityków (w tym atenololu) oraz rywastygminy. Uważa się, że beta-blokery działające na układ sercowo-naczyniowy powodują największe ryzyko, ale obserwowano zgłoszenia u pacjentów przyjmujących inne beta-adrenolityki. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rywastygminy z beta-blokerami, a także innymi substancjami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka występowania zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, dlatego stosowanie rywastygminy jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zaburzenia rytmu typu torsade de pointes, takimi jak środki przeciwpsychotyczne np. niektóre fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cyzapryd, citalopram, difemanil, erytromycyna i.v., halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności, a monitorowanie kliniczne (EKG) może być również konieczne.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na wydłużenie czasu protrombinowego przez warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano działań niepożądanych dotyczących przewodzenia w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm leków metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U zwierząt w ciąży rywastygmina i/lub jej metabolity przenikają przez łożysko. brak danych czy ma to miejsce u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży.

W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie zaobserwowano działań niepożądanych rywastygminy mających wpływ na płodność ani zdolności rozrodcze u szczurów (patrz punkt 5.1). Wpływ rywastygminy na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej podatne od mężczyzn na wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz utratę masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: 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, zostały zebrane u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Jadłowstręt
Często	Zmniejszenie apetytu
Nieznana	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Koszmary senne
Często	Pobudzenie
Często	Dezorientacja
Często	Lęk

Niezbyt często	Bezsenna
Niezbyt często	Depresja
Bardzo rzadko	Omamy
Nieznana	Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy
Często	Bóle głowy
Często	Senność
Często	Drżenie
Niezbyt często	Omdlenie
Rzadko	Drgawki
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
Zaburzenia serca	
Rzadko	Dławica piersiowa (dusznica bolesna)
Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Bardzo często	Biegunka
Często	Bóle brzucha i niestrawność
Rzadko	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Bardzo rzadko	Krwawienie z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Nieznana	Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby
Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierna potliwość
Rzadko	Wysypki
Nieznana	Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia i osłabienia
Często	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Upadki
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowe objawy niepożądane opisywane podczas stosowania rywastygminy w postaci systemu transdermalnego: majaczenie, gorączka, zmniejszony apetyt, nietrzymanie moczu (często), nadaktywność psychoruchowa (niezbyt często), rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (częstość nieznana).

W Tabeli 2. przedstawiono działania niepożądane opisywane podczas badań klinicznych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych rywastygminą w kapsułkach.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszony apetyt
Często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój ruchowy
Często	Halucynacje, omamy wzrokowe
Często	Depresja
Nieznana	Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Bóle głowy
Często	Pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Objaw „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
Zaburzenia serca	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Bóle brzucha i niestrawność
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Zwiększona potliwość
Nieznana	Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Upadki
Często	Zmęczenie i osłabienie
Często	Nieprawidłowy chód
Często	Chód parkinsonowski

Następujące dodatkowe działania niepożądane obserwowano w badaniu z udziałem pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych rywastygminą w postaci systemu transdermalnego: pobudzenie (często).

W Tabeli 3. zestawiono liczbę i odsetek pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona ze zdefiniowanymi wcześniej zdarzeniami niepożądanymi mogącymi oznaczać nasilenie objawów parkinsonowskich uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym ze stosowaniem

rywastygminy.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u chorych z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362(100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanym zdarzeniem niepożądanym	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
Szttywność mięśniowa	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,10)
Szttywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Dreszcze	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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych ani przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po upływie 24 godzin po przedawkowaniu.

Przy łagodnych zatruciach obserwowano toksyczość cholinergiczną z objawami muskarynowymi, takimi jak zwężenie źrenic, uderzenia gorąca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunkę, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększenie ilości wydzieliny oskrzelowej, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i/lub kału, łzawienie, niedociśnienie tętnicze i nadmierne wydzielanie śliny.

W cięższych przypadkach mogą rozwinąć się objawy wpływu na receptory nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie ręce, drgawki i zatrzymanie oddechu z możliwym skutkiem śmiertelnym.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, dodatkowo obserwowano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólu głowy, senności, splątania, nadciśnienia tętniczego, omamów i złego samopoczucia.

Postępowanie

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 silne nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W wypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W wypadku 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: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06D A03.

Mechanizm działania

Rywastygmina jest inhibitorem acetylo-i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Działanie farmakodynamiczne

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 (największa badana dawka). Zahamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą było podobne do zahamowania aktywności AChE.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne narzędzia oceny, za pomocą których oceniano wyniki w regularnych odstępach czasu w trakcie 6-miesięcznego leczenia. Zastosowano: skalę ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale – oceniającą zdolności poznawcze), skalę CIBIC-Plus (ang. Clinician Interview Based Impression of Change-Plus – będącą ogólną całościową oceną pacjenta dokonaną przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skalę PDS (ang. Progressive Deterioration Scale – dokonywaną przez opiekuna oceną sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych

czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w pracach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

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

Wyniki uzyskane u pacjentów z klinicznie istotną odpowiedzią, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono poniżej w Tabeli 4. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta zdefiniowano z założenia jako: co najmniej czteropunktową poprawę w skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, w tej samej tabeli zamieszczono dane dotyczące retrospektywnie zdefiniowanej reakcji na leczenie. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu co najmniej czteropunktowa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów w grupie otrzymującej 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.

Tabela 4

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie (%)			
	Pacjenci włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6-12mg N=473	Placebo N=472	Rywastygmina 6-12mg N=379	Placebo N=444
ADAS-cog: poprawa stanu klinicznego co najmniej o 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego co najmniej o 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego co najmniej o 4 punkty w skali ADAS-Cog przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie, wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10-24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiano w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

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

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

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

Chociaż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie, lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Populacja ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości 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		0.1 ± 6.9

			2.6 ± 7.6	
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4.27 ¹			2.09 ¹
Wartość p w porównaniu z placebo	0.002 ¹			0.015 ¹
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	
Populacja ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2.6 ± 9.4	-1.8 ± 7.2	1.9 ± 7.7	-0.2 ± 7.5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4.73 ¹			2.14 ¹
Wartość p w porównaniu z placebo	0.002 ¹			0.010 ¹

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

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań z użyciem rywastygminy we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.2 Dzieci i młodzież).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami osocza w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8-2,7l/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 dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro*, nie są spodziewane interakcje farmakokinetyczne z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy następujących cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5,

CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Na podstawie badań *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i zmniejszył się do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono niezmienionej rywastygminy. Wydalanie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem ^{14}C , wydalanie z moczem w ciągu 24 godzin jest szybkie i prawie całkowite (>90%). Z kałem wydala się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

Analiza farmakokinetyki w populacji wykazała, że stosowanie nikotyny zwiększa klirens stosowanej doustnej rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n = 75 palaczy i 549 osób niepalących) po podaniu doustnym rywastygminy w postaci kapsułek do maksymalnie 12 mg/dobę.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach u zdrowych ochotników, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Zaburzenie czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie C_{\max} rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Zaburzenie czynności nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości C_{\max} i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże wartości C_{\max} i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt niż maksymalne narażenie klinicznie. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były ujemne. Również główny metabolit NAP226-90, nie wykazywał działania genotoksycznego.

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 w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanemu u ludzi dawce 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. W badaniach przy zastosowaniu doustnym z udziałem samców i samic

szczurów, nie obserwowano niepożądanego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności rozrodcze obu generacji, zarówno rodziców jak i ich potomstwa.

W badaniu na królikach zaobserwowano możliwość łagodnego podrażnienia oczu i śluzówek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172) – wyłącznie kapsułki 3 mg, 4,5 mg, 6 mg
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz do nadruku (czerwony) – wyłącznie kapsułki 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Szelak
Glikol propylenowy (E1520)
Amoniak
Wodorotlenek potasu

Tusz do nadruku (biały) – wyłącznie kapsułki 6 mg

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium i butelki HDPE z nakrętką z polipropylenu w tekturowym pudełku po 10, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 250, 500 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego

do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

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

Rivastigmine Mylan, 1,5 mg, kapsułki, twarde: 17513
Rivastigmine Mylan, 3 mg, kapsułki, twarde: 17514
Rivastigmine Mylan, 4,5 mg, kapsułki, twarde: 17515
Rivastigmine Mylan, 6 mg, kapsułki, twarde: 17516

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/11/2010
Data przedłużenia pozwolenia: 14/05/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2016

