

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmin NeuroPharma, 1,5 mg, kapsułki twarde

Rivastigmin NeuroPharma, 3,0 mg, kapsułki twarde

Rivastigmin NeuroPharma, 4,5 mg, kapsułki twarde

Rivastigmin NeuroPharma, 6,0 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda kapsułka zawiera 3,0 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

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

Każda kapsułka zawiera 6,0 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Rivastigmin NeuroPharma, 1,5 mg, kapsułki twarde, to twarde żelatynowe kapsułki o barwie żółtej z czarnym nadrukiem „RIVA 1.5mg” które zawierają granulowany proszek o barwie od zbliżonej do białej do brudnobiałej, zawierający 1,5 mg rywastygminy.

Rivastigmin NeuroPharma, 3,0 mg, kapsułki twarde, to twarde żelatynowe kapsułki o barwie jasnopomarańczowej z czarnym nadrukiem „RIVA 3.0 mg” które zawierają granulowany proszek o barwie od zbliżonej do białej do brudnobiałej, zawierający 3,0 mg rywastygminy.

Rivastigmin NeuroPharma, 4,5 mg, kapsułki twarde, to twarde żelatynowe kapsułki o barwie karmelowej z czarnym nadrukiem „RIVA 4.5mg” które zawierają granulowany proszek o barwie od zbliżonej do białej do brudnobiałej, zawierający 4,5 mg rywastygminy.

Rivastigmin NeuroPharma, 6,0 mg, kapsułki twarde, to twarde żelatynowe kapsułki o barwie jasnopomarańczowo-karmelowej z czarnym nadrukiem „RIVA 6.0 mg” które zawierają granulowany proszek o barwie od zbliżonej do białej do brudnobiałej, zawierający 6,0 mg rywastygminy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

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, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki lub należy przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

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

Wznowienie leczenia

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

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

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 punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak jest odpowiedniego zastosowania produktu leczniczego Rivastigmin NeuroPharma u dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze 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 kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

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

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania 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 zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, 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 poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami 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: 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 produktu leczniczego Rivastigmin NeuroPharma (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką 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. 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 leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może

mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alheimara 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 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 dużych dawkach 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 predyspozycjami 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 Alheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania 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.

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. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Rivastigmin NeuroPharma w tej populacji pacjentów, konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań 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 sukcyńlocholiny, 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 lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania 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 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.

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 osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W 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 (ADRs, ang. adverse reactions) należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. 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, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych produktem leczniczym Rivastigmin NeuroPharma.

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 Bezsennaść Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy |
| 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 Częstość nieznana | Dławica piersiowa 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 Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4). |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często Częstość nieznana | Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często | Nadmierne pocenie |

| | |
|---|--|
| Rzadko Częstość nieznana | Wysypka Świąd, rozsiane skórne reakcje nadwrażliwości |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Często | Zmęczenie, astenia |
| Często | Złe samopoczucie |
| Niezbyt często | Upadek |
| Badania diagnostyczne | |
| Często | Zmniejszenie masy ciała |

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu produktu leczniczego rywastygminy system transdermalny następujące działania niepożądane: 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 odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych produktem leczniczym rywastygminą.

Tabela 2

| | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Często | Zmniejszone łaknienia |
| Często | Odwodnienie |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Często | Bezsenność |
| Często | Lęk |
| Często | Niepokój |
| Często | Omamy wzrokowe |
| Często | Depresja |
| Częstość nieznana | Agresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo często | Drżenie |
| Często | Zawroty głowy |
| Często | Senność |
| Często | Ból głowy |
| Często | Nasilenie choroby Parkinsona |
| Często | Spowolnienie ruchowe |
| Często | Dyskineza |
| Często | Hipokineza |
| Często | Sztywność typu „koła zębatego” |
| Niezbyt często | Dystonia |
| Zaburzenia serca | |
| Często | Bradykardia |
| Niezbyt często | Migotanie przedsionków |
| Niezbyt często | Blok przedsionkowo-komorowy |
| Częstość nieznana | Zespół chorego węzła zatokowego |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często | Nadciśnienie |
| Niezbyt często | Niedociśnienie |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często | Nudności |

| | |
|---|--|
| Bardzo często | Wymioty |
| Często | Biegunka |
| Często | Ból brzucha i niestrawność |
| Często | Nadmierne wydzielanie śliny |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Częstość nieznana | Zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Często | Nadmierne pocenie |
| Częstość nieznana | Rozsiane skórne reakcje nadwrażliwości |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często | Upadek |
| Często | Zmęczenie i astenia |
| Często | Zaburzenia chodu |
| Często | Chód parkinsonowski |

Następujące dodatkowe działanie niepożądane obserwowano w badaniu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych produktem leczniczym rywastygminy system transdermalny: pobudzenie (często).

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 |
| Zesztywnienie 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

Departament Monitorowania Niepożądanych
Działań Produktów Leczniczych Urzędu
Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów
Medycznych i Produktów Biobójczych
Ul. Żąbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych 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 akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. 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: leki psychoanaleptyczne, inhibitor cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholinoesterazy, 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.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych

dawk). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimerera, 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. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, 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 (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, 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 wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

| Kryterium oceny odpowiedzi | Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%) | | | |
|--|--|------------------|---------------------------------------|------------------|
| | Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania | | Pacjenci poddani ostatniej obserwacji | |
| | Rywastygmina 6–12 mg N=473 | Placebo N=472 | Rywastygmina 6–12 mg N=379 | Placebo N=444 |
| ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty | 21*** | 12 | 25*** | 12 |
| CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego | 29*** | 18 | 32*** | 19 |

| | | | | |
|--|-------|----|-------|----|
| PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10% | 26*** | 17 | 30*** | 18 |
| Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, 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, wieloośrodkowym, 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 przedstawiono 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 | 23,8 ± 10,2 | 24,3 ± 10,5 | nd | nd |
| Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD | 2,1 ± 8,2 | -0,7 ± 7,5 | 3,8 ± 1,4 | 4,3 ± 1,5 |
| Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami | 2,88 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 |
| Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami | 3,54 ¹ | | nd | |
| Wartość p w porównaniu z placebo | <0,001 ¹ | | | <0,001 ² |

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi 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

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

Tabela 6

| Otępienie związane z chorobą Parkinsona | ADAS-Cog Rywastygmina | ADAS-Cog Placebo | ADAS-Cog Rywastygmina | ADAS-Cog Placebo |
|--|--|------------------|--|------------------|
| | Pacjenci z omamami wzrokowymi | | Pacjenci bez omamów wzrokowych | |
| Populacja ITT + RDO | (n=107) | (n=60) | (n=220) | (n=101) |
| Średnie wartości wyjściowe ± SD | 25,4 ± 9,9 | 27,4 ± 10,4 | 23,1 ± 10,4 | 22,5 ± 10,1 |
| Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD | 1,0 ± 9,2 | -2,1 ± 8,3 | 2,6 ± 7,6 | 0,1 ± 6,9 |
| 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 ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi 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)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego referencyjnego produktu leczniczego zawierającego rywastygmina we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u 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, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36% ±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinesterazy (<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.

Eliminacja

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

Populacja osób w podeszłym wieku

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

Zaburzenia 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.

Zaburzenia 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 leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *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 w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. 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

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko otoczki kapsułek 3,0, 4,5 i 6,0 mg)

Tusz do nadruków zawiera:

Szelak

Glikol propylenowy

Amoniak stężony

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest pakowany w blistry z przezroczystego PVC/Aluminium.

Blistry są pakowane w pudełka tekturowe. Opakowania zawierają 14, 28, 56 i 112 kapsułek twardych.

Pakiet klinika z 560 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1,5 mg: 20240
3 mg: 20241
4,5 mg: 20242
6 mg: 20243

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

12.06.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Styczeń 2014