

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vergesin, 1,5 mg, kapsułki, twarde

Vergesin, 3 mg, kapsułki, twarde

Vergesin, 4,5 mg, kapsułki, twarde

Vergesin, 6 mg, kapsułki, twarde

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 2,400 mg winianu rywastygminy równoważnego rywastygminy 1,5 mg.

Każda kapsułka twarda zawiera 4,800 mg winianu rywastygminy równoważnego rywastygminy 3 mg.

Każda kapsułka twarda zawiera 7,200 mg winianu rywastygminy równoważnego rywastygminy 4,5 mg.

Każda kapsułka twarda zawiera 9,600 mg winianu rywastygminy równoważnego rywastygminy 6 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

1.5 mg:

Kapsułki o żółtym wieczku i żółtym korpusie w rozmiarze „2”, z nadrukowanymi czarnym atramentem znakami „H” na wieczku i „67” na korpusie zawierające biały lub prawie biały proszek.

3 mg:

Kapsułki o pomarańczowym wieczku i pomarańczowym korpusie, w rozmiarze „2”, z nadrukowanymi czarnym atramentem znakami „H” na wieczku i „68” na korpusie zawierające biały lub prawie biały proszek.

4.5 mg:

Kapsułki o czerwonym wieczku i czerwonym korpusie, w rozmiarze „2”, z nadrukowanymi czarnym atramentem znakami „H” na wieczku i „69” na korpusie zawierające biały lub prawie biały proszek.

6 mg:

Kapsułki o czerwonym wieczku i pomarańczowym korpusie, w rozmiarze „2”, z nadrukowanymi czarnym atramentem znakami „H” na wieczku i „70” na korpusie zawierające biały lub prawie biały proszek.

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 razie 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 po pominięciu jednej lub kilku dawek. Jeśli działania niepożądane się utrzymują, 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 można kontynuować 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, gdy brak 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 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.

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 zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednakże kapsułki z rywastygminą mogą być stosowane w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania ((patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie rywastygminy u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, inne karbaminiany lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego, 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 i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy 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 przyklepienia 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 przyklepienia plastra rozprzestrzenią 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, 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 alergicznym zapaleniem skóry (rozsianym) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). 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. Jeśli tak się nie działo, przerywano podawanie produktu leczniczego Vergesin (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 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 przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą trzeba dostosować właściwą dawkę, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie zdarzenia miały miejsce 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 zaostreniem 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 leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych chorób.

Inhibitory cholinesterazy 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 z predyspozycjami do tych chorób.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzeń 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. Pogorszenie stanu zdrowia (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość lub nasilenie drżeń 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). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego zwiększania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Vergesin w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle 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 cholinesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcynylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność wybierając środek znieczulający. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutynina, tolterodyna). Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi torsade de pointes, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

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 działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak samo dzieje się u ludzi. 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

Nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność ludzi nie jest znany.

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 lekarz prowadzący powinien rutynowo ocenić zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie, jako działań niepożądanych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 i Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość 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 ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość 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 Vergesin.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często Częstość nieznana	Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Koszmary senne Pobudzenie Splątanie Lęk Bezsenna 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 Niezbędnie często Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbędnie często	Uczucie zmęczenia, asthenia Złe samopoczucie Upadki
Badania diagnostyczne Często	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu rywastygminy systemu transdermalnego następujące działania niepożądane: majaczenie, gorączka (często), zmniejszony apetyt, nietrzymanie moczu (często), nadaktywność psychoruchowa (niezbędnie często), rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (częstość nieznana).

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych produktem leczniczym Vergesin.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Często	Zmniejszenie łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsenna Lęk Niepokój Omamy, wzrokowe Depresja Agresja

Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Często Często Niezbyst często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Choroba Parkinsona (nasilenie) Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza Sztywność typu „koła zębatego” Dystonia
Zaburzenia serca Często Niezbyst często Niezbyst często Częstość nieznana	Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyń Często Bardzo często	Nadciśnienie Niedociśnienie
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 Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często Często Często Często	Upadki Zmęczenie i astenia Zaburzenia chodu Chód parkinsonowski

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

Tabela 3 przedstawia liczbę i odsetek 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
Szttywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Szttywność 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:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +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 lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergiczych z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub 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 nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

Po ciężkim przedawkowaniu 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: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina, jako inhibitor acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawnia 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 dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, swoiste kryteria, za pomocą których w regularnych odstępach czasu oceniano wyniki w trakcie 6-miesięcznego leczenia.

Wykorzystano: skalę ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) - ocena zdolności poznawczych, skalę CIBIC-Plus (Clinician Interview Based Impression of Change) - ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna, oraz skalę PDS (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 w tej samej tabeli zamieszczono retrospektywnie zdefiniowaną reakcję na leczenie. Według tej definicji reakcji na leczenie wymagano poprawy stanu klinicznego o 4 punkty lub większej w skali ADAS-Cog, braku pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i braku 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 wykazie są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Ostatnia obserwacja przeniesiona	
Kryterium oceny odpowiedzi	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 dolności 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 Średnie wartości wyjściowe ± SD Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	(n=329) 23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	(n=161) 24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	(n=329) nie dotyczy 3,8 ± 1,4	(n=165) nie dotyczy 4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami Wartość p w porównaniu z placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		nie dotyczy 0,007 ²	

Populacja ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	nie dotyczy	nie dotyczy
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD			3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 ¹ <0,001 ¹		nie dotyczy <0,001 ²	
Wartość p w porównaniu z placebo				

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

² Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren ITT: Intent-To-Treat; RDO : Retrieved Drop Outs; LOCF : 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	ADCS- Cog Rywastygmina	ADCS-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 współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat wszyscy chorzy 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 rywastygminy 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 $36\% \pm 13\%$. 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 cholinioesterazy do dekarbamylowanego 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 należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. 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 uległ zmniejszeniu do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono niezmiennionej 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 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 populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa ustny klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 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.

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 mikrojądrowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit, NAP226-90 również 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 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. W badaniach po podaniu doustnym u samców i samic szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/śluzówki wywołane przez rywastygminę.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna,
Hypromeloza,
Krzemionka koloidalna bezwodna,
Magnezu stearynian.

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Farba drukarska

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki Vergesin dostępne są w blisterach PVC/PE/ PVdC/ Aluminium i butelkach HDPE z zamknięciem z PP zawierającym watę.

Blistry: 2, 4, 8, 10, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 250 i 500 kapsułki.

Butelki HDPE: 30 i 500 kapsułki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kiełczowska 2
55-095 Mirków

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1,5 mg – 21163

3 mg – 21164

4,5 mg - 21165

6 mg – 21166

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

2013-04-24

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013-04-24

2015-07-08

2015-10-26

2016-02-22