

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

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

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

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do 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. Rozpoznanie 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 podawać 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 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 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 trzy dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalanie optymalnej dawki powinno w takim przypadku odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Szczególne grupy pacjentów

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, jednakże kapsułki Ristidic mogą być stosowane w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

Stosowanie produktu leczniczego Exelon u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

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

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

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

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

Rywastygmina może wywoływać bradykardię, co stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z wyższym czynnikiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, np. u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokalemii lub hipomagnezemu 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. Należy zachować ostrożność, stosując Ristidic u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów z predyspozycjami do tych schorzeń.

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. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Ristidic u pacjentów z predyspozycjami do tych schorzeń.

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

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

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). 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 Ristidic 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 cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcyntylocholiny, 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 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 obserwowano interakcji farmakokinetycznych między rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na spowodowane przez warfarynę wydłużenie czasu protrombinowego. Nie zaobserwowano, by jednoczesne podanie rywastygminy i digoksyny wpływało niekorzystnie na przewodnictwo w mięśniu sercowym.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak samo dzieje się u ludzi. Brak 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., 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 lubw 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 zgłaszanych 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 występowanie 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 alzheimerskiego leczonych produktem leczniczym Ristidic.

Tabela 1*

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Brak łaknienia
Często	Zmniejszony apetyt
Częstość nieznana	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Koszmary senne
Często	Pobudzenie
Często	Splątanie
Często	Lęk
Niezbyt często	Bezsenność
Niezbyt często	Depresja
Bardzo rzadko	Omamy
Częstość nieznana	Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy
Często	Ból głowy
Często	Senność
Często	Drżenie
Niezbyt często	Omdlenie
Rzadko	Drgawki
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe (w tym nasilenie choroby Parkinsona)
Zaburzenia serca	
Rzadko	Dusznicza bolesna
Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok

Częstość nieznana	przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często Często Niezbyt często	Uczucie zmęczenia i astenia Złe samopoczucie Upadek
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

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

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

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często Często	Zmniejszenie łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsennaś Lęk Niepokój Omamy wzrokowe Depresja Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	

Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Choroba Parkinsona (nasilenie) Spowolnienie
Często	ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Szttywność (objaw „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 tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
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	Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

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

Tabela 3 zawiera liczbę i odsetek pacjentów uczestniczących w 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 się objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane mogące oznaczać nasilenie się objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy 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
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym 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 pęczkowe 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 dziesięciu 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 innych nieprawidłowości.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory 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, podana doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki w zakresie do 6 mg dwa razy na dobę (największa badana dawka). Zahamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą było podobne do zahamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

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

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

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

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

Tabela 4

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

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

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

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

Tabela 5

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

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

²Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. *Intent-To-Treat*): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. *Retrieved Drop Outs*): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, u których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

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

Tabela 6

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie na drodze hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%).

Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w metabolizowaniu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i zmniejszał się do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Wydalenie

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Zaburzenie czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Hypromeloza 5cp
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Ostonka kapsulki:

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

Tusz do nadruku:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Ristidic, 6 mg, kapsułki twarde: 16810

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.03.2015

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

3.12.2021