

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine Teva Pharma, 1,5 mg, kapsułki, twarde
Rivastigmine Teva Pharma, 3 mg, kapsułki, twarde
Rivastigmine Teva Pharma, 4,5 mg, kapsułki, twarde
Rivastigmine Teva Pharma, 6 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rivastigmine Teva Pharma, 1,5 mg: każda kapsułka zawiera 1,5 mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.
Rivastigmine Teva Pharma, 3 mg: każda kapsułka zawiera 3 mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.
Rivastigmine Teva Pharma, 4,5 mg: każda kapsułka zawiera 4,5 mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.
Rivastigmine Teva Pharma, 6 mg: każda kapsułka zawiera 6 mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Rivastigmine Teva Pharma, 1,5 mg: żółcień pomarańczowa (E110) i żółcień chinolinowa (E 104).
Rivastigmine Teva Pharma, 3 mg: żółcień pomarańczowa (E110).
Rivastigmine Teva Pharma, 4,5 mg oraz Rivastigmine Teva Pharma, 6 mg: żółcień pomarańczowa (E110) i azorubina (E122).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Rivastigmine Teva Pharma, 1,5 mg, kapsułki, twarde: nieprzezroczyste kapsułki z żółtym wieczkiem i korpusem z nadrukiem „RV 1.5”, wypełnione białym lub prawie białym proszkiem.

Rivastigmine Teva Pharma, 3 mg, kapsułki, twarde: nieprzezroczyste kapsułki z jasnopomarańczowym wieczkiem i korpusem z nadrukiem „RV 3”, wypełnione białym lub prawie białym proszkiem.

Rivastigmine Teva Pharma, 4,5 mg, kapsułki, twarde nieprzezroczyste kapsułki z jasnoczerwonym wieczkiem i korpusem z nadrukiem „RV 4.5”, wypełnione białym lub prawie białym proszkiem.

Rivastigmine Teva Pharma, 6 mg, kapsułki, twarde: nieprzezroczyste kapsułki z jasnoczerwonym wieczkiem i jasnopomarańczowym korpusem z nadrukiem „RV 6”, wypełnione białym lub prawie białym proszkiem.

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.

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 dotychczas stosowanej dawki i można je rozważyć po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia dotychczasową 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. W razie utrzymywania się działań niepożądanych, dawkę dobową należy czasowo zmniejszyć 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. Dlatego terapeutyczne działanie rywastygminy należy regularnie poddawać ponownej ocenie, 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 postaci złagodzenia 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 kilka dni, należy wznowiać leczenie stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się jak opisano powyżej.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednakże, ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych grupach pacjentów, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności nerek i wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Dzieci

Rywastygmina nie jest zalecana do stosowania u dzieci.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów

- ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- z wcześniejszymi reakcjami w miejscu podania, wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu 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 wzrostem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowić 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 przyklejenia 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 przyklejenia plastra rozprzestrzenia się także poza obszar skóry zajmowany przez plaster, 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).

U 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 zamienić plaster na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę przez kontakt z zawierającymi ją plastrami nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki rozległych skórnych reakcji nadwrażliwości u pacjentów 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) obserwowano krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka są zależne od dawki i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet.

Pacjentom, u których widoczne są objawy podmiotowe lub przedmiotowe odwodnienia wynikające z przedłużających się wymiotów lub biegunki, można dożylnie podać płyny i zmniejszyć dawkę lub odstawić lek. Odwodnienie może prowadzić do poważnych objawów klinicznych.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może zmniejszyć się masa ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, u takich pacjentów było związane ze zmniejszeniem masy ciała. W czasie leczenia rywastygminą należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W razie nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą, należy odpowiednio dostosować dawkę, jak zalecono w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub 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 predyspozycje do tych chorób.

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

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych chorób.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, z innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzeń pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie chorych.

Podobnie jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie i zwiększoną częstość zaburzeń pozapiramidowych (w tym drżenia, spowolnienia ruchowego, dyskinez, zaburzeń chodu) 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 celem wykrycia tych działań niepożądanych.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami wątroby nie zostali przebadani. Jednakże, jeśli to konieczne, rywastygminę można stosować w tej grupie pacjentów, jest wówczas konieczny ścisły nadzór lekarski.

U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg może wystąpić więcej działań niepożądanych; odstawienie leku ze względu na działania niepożądane jest u nich bardziej prawdopodobne.

Kapsułki zawierają barwniki żółcień pomarańczowa (E 110) i żółcień chinolinowa (E 104), które mogą powodować reakcje alergiczne.

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 o działaniu cholinomimetycznym; rywastygmina może wpływać na działanie leków cholinolitycznych.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez warfarynę. Nie obserwowano działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym na skutek równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny.

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 ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie obserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, obserwowano 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może stopniowo osłabiać zdolności kierowania pojazdami lub zaburzać zdolności obsługiwanie maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

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 od mężczyzn podatne na wystąpienie działań niepożądanych takich jak zaburzenia żołądka i jelit oraz zmniejszenie masy ciała.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą obserwowano działania niepożądane wymienione poniżej w Tabeli 1.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia psychiczne	
Często	Pobudzenie
Często	Splątanie
Często	Lęk
Niezbyt często	Bezsensowność
Niezbyt często	Depresja
Bardzo rzadko	Omamy
Częstość nieznana	Agresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy
Często	Bóle głowy
Często	Senność
Często	Drżenie
Niezbyt często	Omdlenie
Rzadko	Drgawki
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
Zaburzenia serca	
Rzadko	Dławica piersiowa
Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Bardzo często	Biegunka
Często	Ból brzucha i niestrawność
Rzadko	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Bardzo rzadko	Krwawienie z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Częstość nieznana	Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Brak łaknienia
Częstość nieznana	Odwodnienie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie
Rzadko	Wysypka
Częstość nieznana	Świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia, astenia
Często	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Upadki
Badania diagnostyczne	

Często	Zmniejszenie masy ciała
--------	-------------------------

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu systemu transdermalnego z rywastygminą następujące działania niepożądane: majaczenie, gorączka (często).

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą w kapsułkach.

Tabela 2

Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Częstość nieznana	Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Bóle głowy
Często	Nasilenie choroby Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Szttywność 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	Zwiększona potliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszone łaknienie
Często	Odwodnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Upadek
Często	Uczucie zmęczenia, astenia
Często	Zaburzenia chodu

Często	Chód parkinsonowski
--------	---------------------

Następujące dodatkowe działania niepożądane obserwowano w badaniu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych rywastygminą w postaci plastrów z systemem transdermalnym: pobudzenie, depresja (często).

Tabela 3 zawiera odsetek i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym nad 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	Placebo
	n (%)	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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: npl@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 wago-toniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy przyjęto 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 9 godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, w przypadkach bezobjawowego przedawkowania zaleca się przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. Jeśli wystąpią inne działania niepożądane, 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: 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 cholinoesterazy, przyłączając się do nich wiązaniem kowalencyjnym, 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 w przybliżeniu po 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, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) - ocena zdolności poznawczych, skala CIBIC-Plus (*Clinician Interview Based Impression of Change*) - ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna, oraz skala 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 odpowiadających na leczenie pacjentów z łagodną do umiarkowanie ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, 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 zdefiniowaną retrospektywnie reakcję na leczenie. 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, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki 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	

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

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

ITT (ang. *Intent-To-Treat*): wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia

RDO (ang. *Retrieved Drop Outs*): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których

uzyskano dalsze dane

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po mniej więcej 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 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 niezmienionej 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 była mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

Stosowanie u 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, w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały różnic w biodostępności związanych z wiekiem.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U osób z umiarkowanymi zaburzeniami 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 ciężkimi zaburzeniami 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 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

10⁴ 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, jednak 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 jak po zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, dawki osiągnięte u zwierząt były około 6-krotnie większe od 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:
Rivastigmine Teva Pharma, 1,5 mg, kapsułki, twarde:
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Rivastigmine Teva Pharma, 3 mg, kapsułki, twarde:
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Rivastigmine Teva Pharma, 4,5 mg i Rivastigmine Teva Pharma, 6 mg, kapsułki, twarde:
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Azorubina (E 122)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Rivastigmine Teva Pharma, 1,5 mg, Rivastigmine Teva Pharma, 3 mg i Rivastigmine Teva Pharma, 6 mg kapsułki, twarde : tusz do nadruku (czerwony): szelak, glikol propylenowy, roztwór amoniaku stężony, żelaza tlenek czerwony (E 172), potasu wodorotlenek

Rivastigmine Teva Pharma, 4,5 mg, kapsułki, twarde: tusz do nadruku (biały): szelak, glikol propylenowy, sodu wodorotlenek, powidon, tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
28, 30, 56, 112 lub 128 kapsułek

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rivastigmine Teva Pharma, 1,5 mg, kapsułki, twarde: Pozwolenie nr 18320
Rivastigmine Teva Pharma, 3 mg, kapsułki, twarde: Pozwolenie nr 18321
Rivastigmine Teva Pharma, 4,5 mg, kapsułki, twarde: Pozwolenie nr 18322
Rivastigmine Teva Pharma, 6 mg, kapsułki, twarde: pozwolenie nr 18323

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-06-08

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO