
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaldo, 1,5 mg kapsułki, twarde
Rivaldo, 3 mg kapsułki, twarde
Rivaldo, 4,5 mg kapsułki, twarde
Rivaldo, 6,0 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Rivaldo, 3 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 3 mg rywastygminy w postaci rywastygminy wodorowinianu.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Rivaldo, 1,5 mg kapsułki, twarde
Żółta kapsułka z czerwonym nadrukiem „R 1.5” na korpusie, zawierająca biały lub białawy proszek.

Rivaldo, 3 mg kapsułki, twarde
Pomarańczowa kapsułka z czerwonym nadrukiem „R 3.0” na korpusie, zawierająca biały lub białawy proszek.

Rivaldo, 4,5 mg kapsułki, twarde
Czerwona kapsułka z białym nadrukiem „R 4.5” na korpusie, zawierająca biały lub białawy proszek.

Rivaldo, 6,0 mg kapsułki, twarde
Czerwono-pomarańczowa kapsułka z czerwonym nadrukiem "R 6.0" na korpusie, zawierająca biały lub białawy 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. Rozpoznanie należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwe jest zapewnienie opieki 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, gdy pacjent dobrze toleruje obecnie stosowaną dawkę, 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. 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 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 korzystne złagodzenie 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.

Zaburzenia 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

Brak odpowiedniego zastosowania rywastygminy u dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerskiego.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowić podawanie leku 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 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 jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z alergicznym zapaleniem skóry (rozsiałym) 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. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty, biegunka są zależne od przyjmowanej 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. Pacjenci z objawami odwodnienia na skutek 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 cholinoesterazy, 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 dostosować właściwą dawkę, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub po dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym 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 stosować ostrożnie 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 z predyspozycjami do tych chorób.

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 u tych 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 wypadku stosowania produktu leczniczego Rivaldo w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle ich monitorowanie.

U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg może wystąpić więcej działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań jest 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, 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 (chlorpromazyna, 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 między 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 lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm leków 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, 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 stopniowo osłabiać zdolności kierowania pojazdami lub zaburzać zdolności obsługi 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 do prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Dlatego, u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą lekarz prowadzący powinien systematycznie oceniać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji MedDRA układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych produktem leczniczym Rivaldo.

Tabela 1*

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często Nieznane	Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Nieznana	Koszmary senne Pobudzenie Splątanie Lęk Bezsenna Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często Nieznane	Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie
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	Dławica piersiowa

Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko 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 Nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko Nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozszanie)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbędnie często	Uczucie zmęczenia, astenia Złe samopoczucie Przypadkowy upadek
Badania diagnostyczne Często	Zmniejszenia masy ciała

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

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

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Często	Brak łaknienia Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Często Nieznana	Bezsennałość Lęk Niepokój Omamy wzrokowe Depresja Agresja
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Choroba Parkinsona (nasilenie)

Często Często Często Często Niezbyt często	Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza Sztywność typu „koła zębatego” Dystonia
Zaburzenia serca Często Niezbyt często Niezbyt często Nieznana	Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Często Niezbyt 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 Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Nieznana	Zwiększona potliwość 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 produktem leczniczym z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego: pobudzenie (często).

Tabela 3 przedstawia liczbę i odsetek pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem produktu leczniczego Rivaldo 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 chorych 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 wydzielane 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

Bardzo rzadko lecytyna z soi może powodować reakcje alergiczne. Czerwony barwnik (lak aluminiowy czerwony, E 129) może powodować reakcje alergiczne.

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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych ani przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu 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 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 razie wystąpienia innych działań niepożądanych, należy zastosować leczenie objawowe.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06D A03

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

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

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

Wyniki 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 ciężkiej 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, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej według tej definicji u pacjentów przyjmujących rywastygminę w zakresie od 6 do 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

	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)
--	---

Kryterium oceny odpowiedzi	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 o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa 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 czasu podczas 6-miesięcznego 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. Retrived Drop Ostu): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

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

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Populacja ITT +RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	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 współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrived 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 około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, 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.

Wydalenie

W moczu nie stwierdzono niezmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem ¹⁴C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalą 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.

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 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 stosowanego 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 10⁴ razy większe narażenie na rywastygminę niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *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. U zwierząt uzyskano jednak dawkę 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

Skład kapsułki:

Hypromeloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka (Rivaldo, 1,5 mg):

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

Czerwony tusz:

Szelak; żelaza tlenek czerwony (E 172); lecytyna sojowa; Antifoam DC; tytanu dwutlenek (E 171); Czerwień Allura, lak aluminiowy (E 129); glikol propylenowy.

Otoczka (Rivaldo, 3 mg i 6 mg):

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

Czerwony tusz:

Szelak; żelaza tlenek czerwony (E 172); lecytyna sojowa; Antifoam DC; tytanu dwutlenek (E 171); Czerwień Allura, lak aluminiowy (E 129); glikol propylenowy.

Otoczka (Rivaldo, 4,5 mg):

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

Biały tusz:

Szelak, tytanu dwutlenek (E 171)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 28, 30, 50, 56, 60, 100, 112, 120 lub 250 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

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

17493

17494

17495

17496

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

16.11.2010 r.\ 15.10.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO