

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine Sandoz, 13,3 mg/24 h, system transdermalny, plaster

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 13,3 mg rywastygminy (*Rivastigminum*) w ciągu 24 godzin. Każdy system transdermalny o powierzchni 15 cm<sup>2</sup> zawiera 27 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Każdy system transdermalny, plaster jest cienkim, trzywarstwowym plastrzem przezskórnym typu matrycowego.

Okrągły system transdermalny o powierzchni 15 cm<sup>2</sup> składa się z zewnętrznej warstwy pokrywającej (koloru beżowego), dwuwarstwowej przylepnej warstwy matrycowej i większej prostokątnej warstwy uwalniającej z wgłębieniami. Na warstwie zewnętrznej znajduje się nadruk "RIV 13.3 mg/24 h".

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie łagodnego do średniozaawansowanego otępienia typu alzheimerowskiego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Podobnie jak w przypadku innych leków wdrażanych u pacjentów z otępieniem, leczenie rywastygminą można rozpocząć tylko wtedy, jeśli pacjent ma opiekuna, który może regularnie podawać lek i kontrolować przebieg leczenia.

#### Dawkowanie

System transdermalny, plaster	Szybkość uwalniania <i>in vivo</i> rywastygminy w ciągu 24 godzin
Rivastigmine Sandoz 4,6 mg/24 h*	4,6 mg
Rivastigmine Sandoz 9,5 mg/24 h*	9,5 mg
Rivastigmine Sandoz 13,3 mg/24 h	13,3 mg

\* W celu podania dawek, których nie dostarcza ten produkt leczniczy, dostępne są plastry Rivastigmine Sandoz o innych mocach.

#### Dawka początkowa

Leczenie rozpoczyna się od dawki 4,6 mg/24 h.

#### Dawka podtrzymująca

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h,

jeśli w opinii lekarza prowadzącego leczenie jest dobrze tolerowane. Jest to zalecana skuteczna dawka dobową, której podawanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta widoczne jest korzystne jej działanie.

#### Zwiększanie dawki

Zalecana skuteczna dawka dobową, której podawanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta widoczne są korzyści z leczenia, wynosi 9,5 mg/24 h. U tolerujących leczenie pacjentów, którzy otrzymują zalecaną dawkę podtrzymującą 9,5 mg/24 h przez co najmniej sześć miesięcy i u których nastąpi znaczące pogorszenie funkcji poznawczych (np. pogorszenie wyniku w badaniu MMSE) i (lub) pogorszenie funkcjonowania (w ocenie lekarza), lekarz może rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/24 h (patrz punkt 5.1).

Kliniczną korzyść z leczenia rywastygminą należy poddawać regularnej ocenie. Należy również rozważyć przerwanie terapii, jeśli optymalna dawka nie ma już działania leczniczego.

W razie wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych leczenie należy wstrzymać do czasu ich ustąpienia. Jeśli przerwa w leczeniu nie była dłuższa niż trzy dni, można wznowić stosowanie systemów transdermalnych w tej samej dawce, co poprzednio. W innym wypadku leczenie należy wznowić stosując dawkę 4,6 mg/24 h.

#### Zmiana z kapsułek lub roztworu doustnego na system transdermalny, plaster

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy w postaci doustnej i w postaci systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zastosować systemy transdermalne Rivastigmine Sandoz, zgodnie z poniższymi zasadami:

- u pacjenta przyjmującego doustnie rywastygminę w dawce 3 mg/dobę można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h;
- u pacjenta przyjmującego doustnie rywastygminę w dawce 6 mg/dobę można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h;
- u pacjenta przyjmującego doustnie rywastygminę w stałej i dobrze tolerowanej dawce 9 mg/dobę można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka doustna 9 mg/dobę nie jest stała i dobrze tolerowana, zaleca się zmianę na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h;
- u pacjenta przyjmującego doustnie rywastygminę w dawce 12 mg/dobę można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h.

Jeśli po zmianie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h pacjent dobrze toleruje leczenie przez co najmniej 4 tygodnie, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, która jest zalecaną skuteczną dawką produktu leczniczego.

Zaleca się zastosowanie pierwszego systemu transdermalnego w następnym dniu po podaniu ostatniej dawki doustnej.

#### Szczególne grupy pacjentów

- Dzieci i młodzież  
Rivastigmine Sandoz nie ma odpowiedniego zastosowania w leczeniu choroby Alzheimera u dzieci i młodzieży.
- Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 50 kg  
U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki ponad zalecaną dawkę skuteczną 9,5 mg/24 h (patrz punkt 4.4). Może u nich wystąpić większa liczba działań niepożądanych i większe jest prawdopodobieństwo przerwania z ich powodu leczenia.
- Zaburzenia czynności wątroby  
Ze względu na zwiększoną ekspozycję u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (obserwowaną po podaniu rywastygminy w postaci doustnej), należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania w celu ustalenia dawki zgodnie z indywidualną tolerancją. U pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić

więcej działań niepożądanych związanych z zastosowaną dawką. Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy u nich zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna. (patrz punkt 5.2).

#### Sposób stosowania

Systemy transdermalne należy naklejać raz na dobę na czystą, suchą, nieowłosioną, nieuszkodzoną, zdrową skórę górnej lub dolnej części pleców, górnej części ramienia lub klatki piersiowej, w miejscu nienarażonym na otarcie przez obciskającą odzież. Nie zaleca się naklejania systemu transdermalnego na udo lub brzuch, gdyż po zastosowaniu plastrów na tych częściach ciała obserwowano mniejszą biodostępność rywastygminy.

Nie należy naklejać systemu transdermalnego na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub zranioną. W celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia skóry należy unikać ponownego naklejania systemu transdermalnego dokładnie na to samo miejsce w ciągu 14 dni.

#### **Pacjentów i opiekunów należy zapoznać z istotnymi instrukcjami stosowania**

- Każdorazowo przed nałożeniem nowego systemu transdermalnego należy usunąć poprzedni plaster (patrz punkt 4.9).
- System transdermalny należy wymienić na nowy po 24 godzinach. Jednocześnie należy stosować tylko jeden system transdermalny (patrz punkt 4.9).
- System transdermalny należy mocno dociskać dłonią do skóry przez co najmniej 30 sekund, aby krawędzie plastra dobrze do niej przylegały.
- Jeśli system transdermalny odklei się, należy nakleić nowy na resztę dnia, a następnego dnia o zwykłej porze wymienić go na kolejny.
- System transdermalny można nosić wykonując codzienne czynności, włącznie z kąpielą lub w czasie upalnej pogody.
- Systemu transdermalnego nie należy narażać na długotrwałe działanie zewnętrznego źródła ciepła (tj. nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).
- Systemu transdermalnego nie należy przecinać na mniejsze kawałki.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego (patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość i nasilenie działań niepożądanych zasadniczo zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki, zwłaszcza podczas jej zmian. Jeśli leczenie zostało przerwane na ponad trzy dni, należy je wznowić stosując dawkę 4,6 mg/24h.

#### Niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu powodujące przedawkowanie

Niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci systemów transdermalnych powodowały ciężkie działania niepożądane, wymagające niekiedy hospitalizacji, a rzadko zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.9). Większość przypadków dotyczyła nieusunięcia poprzedniego systemu transdermalnego przed nałożeniem nowego i noszenia kilku plastrów w tym samym czasie. Pacjentów i ich opiekunów trzeba poinstruować o istotnych zasadach stosowania systemów transdermalnych Rivastigmine Sandoz (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka, związane są z dawką i mogą wystąpić na początku leczenia i (lub) podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Te działania niepożądane występują częściej u kobiet. U pacjentów, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy odwodnienia na skutek długotrwałych wymiotów lub biegunki, można zastosować dożylnie płyny i zmniejszyć dawkę lub odstawić produkt leczniczy, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

### Zmniejszenie masy ciała

U pacjentów z chorobą Alzheimera stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, może spowodować zmniejszenie masy ciała. Podczas stosowania systemów transdermalnych Rivastigmine Sandoz należy kontrolować masę ciała pacjenta.

### Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując systemy transdermalne Rivastigmine Sandoz:

- pacjentom z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy), patrz punkt 4.8;
- pacjentom z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub pacjentom z predyspozycjami do tej choroby, gdyż rywastygmina może zwiększać wydzielanie soku żołądkowego (patrz punkt 4.8);
- pacjentom z predyspozycjami do niedrożności dróg moczowych i napadów drgawkowych, gdyż cholinomimetyki mogą wywoływać lub nasilać te choroby;
- pacjentom z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Rywastygmina może wywołać bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka dla zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z ryzykiem ich wystąpienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z podwyższonym ryzykiem rozwoju *torsade de pointes*, np. z niewyrównaną niewydolnością serca, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego, z bradyarytmiami, ze skłonnością do hipokaliemii lub hipomagnezdemii albo przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT i (lub) zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### Reakcje skórne w miejscu podania

Po zastosowaniu systemu transdermalnego z rywastygminą mogą wystąpić miejscowe reakcje skórne, zwykle o lekkim do umiarkowanym nasileniu. Pacjentom i ich opiekunom należy udzielić odpowiednich instrukcji.

Same te reakcje nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie systemów transdermalnych z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli odczyn miejscowy rozprzestrzeni się na obszar skóry większy niż sam plaster, jeśli istnieją oznaki większego nasilenia reakcji miejscowej (tj. nasilający się rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin po usunięciu plastra nie nastąpi znaczące złagodzenie objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

U pacjentów, u których wystąpiły miejscowe reakcje wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu systemu transdermalnego z rywastygminą, a którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można zastosować rywastygminę doustną dopiero po uzyskaniu ujemnego wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę przez kontakt z systemem transdermalnym nie będą mogli stosować rywastygminy w żadnej postaci.

Istnieją rzadkie doniesienia z okresu po wprowadzeniu rywastygminy do obrotu o przypadkach alergicznego zapalenia skóry (rozszianego) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich wypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Po zastosowaniu systemu transdermalnego Rivastigmine Sandoz należy unikać kontaktu produktu leczniczego z oczami (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W razie kontaktu z oczami lub zacerwienia oka po nałożeniu plastra, należy natychmiast przemyć oczy dużą ilością wody i zwrócić się o pomoc medyczną, gdyby objawy nie ustąpiły.

### Szczególne populacje pacjentów

- U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg może wystąpić większa liczba działań niepożądanych i bardziej prawdopodobne może być przerwanie leczenia z tego powodu (patrz punkt 4.2). Należy u tych pacjentów ostrożnie zwiększać dawkę i kontrolować, czy nie występują działania niepożądane (np. nadmierne nudności lub wymioty), a w razie ich wystąpienia rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących zwiększania dawki w zależności od indywidualnej tolerancji. Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy u nich zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji rywastygminy w postaci systemu transdermalnego.

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie leków typu sukcyńlocholiny zwiotczających mięśnie, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Zaleca się ostrożność podczas wyboru leków znieczulających. W razie konieczności należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami o działaniu cholinomimetycznym. Rywastygmina może zakłócać działanie przeciwocholinergicznym produktów leczniczych (tj. oksybutynina, tolterodyna).

Podczas jednoczesnego stosowania różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy notowano działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może spowodować omdlenie). Największe ryzyko ich wystąpienia spodziewane jest po zastosowaniu leków beta-adrenolitycznych działających na układ sercowo-naczyniowy, ale zgłoszenia dotyczyły również pacjentów stosujących inne beta-adrenolityki. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rywastygminy i leków beta-adrenolitycznych lub innych leków wywołujących bradykardię (tj. leki przeciwaritmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, podczas leczenia skojarzonego rywastygminą i produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes* (tj. leki przeciwpsychotyczne, np. niektóre pochodne fenotiazyny [chloropromazyna, lewopromazyna], benzamidy [sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd], pimozyd, haloperydol, droperydol, cyzapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna) należy zachować ostrożność. Konieczne może być również monitorowanie stanu klinicznego (EKG).

W badaniach u zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między podawaną doustnie rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem lub fluoksetyną. Doustne podawanie rywastygminy nie wpływa na wydłużenie czasu protrombinowego przez warfarynę. Po jednoczesnym podaniu rywastygminy i digoksyny nie obserwowano niepożądanego wpływu na

przewodzenie w mięśniu sercowym.

Stosowanie rywastygminy z powszechnie przepisywanymi produktami leczniczymi, takimi jak leki zobojętniające, leki przeciwwymiotne, leki przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, - antagoniści kanału wapniowego, leki o działaniu inotropowym, leki przeciwdławicowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, benzodiazepiny i leki przeciwhistaminowe, nie powodowało zmiany właściwości kinetycznych rywastygminy i nie zwiększało ryzyka klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Ze względu na metabolizm rywastygminy, interakcje metaboliczne z innymi produktami leczniczymi wydają się mało prawdopodobne, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji z udziałem butyrylocholinoesterazy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy zjawisko to występuje również u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. W badaniach okresu około- i poporodowego u szczurów obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

U zwierząt rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo, czy przenika również do mleka kobiecego, dlatego pacjentki leczone rywastygminą nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

W badaniach na szczurach nie obserwowano niepożądanego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne (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 zdolność prowadzenia pojazdów lub zaburzać zdolność obsługiwanie maszyn. Ponadto rywastygmina może wywoływać omdlenia lub majaczenie.

W konsekwencji rywastygmina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania systemów transdermalnych Rivastigmine Sandoz są reakcje skórne w miejscu aplikacji (zazwyczaj lekkie do umiarkowanego rumień). Następne pod względem częstości są działania niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym, w tym nudności i wymioty.

Działania niepożądane przedstawione są w tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością. Częstości zdefiniowano następująco: 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).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane notowane u 1670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, leczonych przez 24-48 tygodni rywastygminą w postaci systemów transdermalnych w ramach randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo oraz z aktywną kontrolą, a także zgłaszane w okresie po wprowadzeniu rywastygminy do

obrotu.

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zakażenie dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresywność
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Ból głowy, omdlenie, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadmierna aktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Zaostrzenie objawów choroby Parkinsona, napady drgawkowe, drżenie, senność
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Bradykardia
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>	
Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha
Niezbyt często	Choroba wrzodowa żołądka
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Wysypka
Częstość nieznana	Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherzyki, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Nietrzymanie moczu
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Reakcje skórne w miejscu podania (np. rumień w miejscu podania, świąd w miejscu podania*, obrzęk w miejscu podania, zapalenie skóry w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania), stany asteniczne (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Upadek

\* W trwającym 24 tygodnie kontrolowanym badaniu u Japończyków działania takie, jak rumień, obrzęk i świąd w miejscu naklejenia plastra zgłaszano jako bardzo częste.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Gdy w wyżej wspomnianym badaniu kontrolowanym placebo stosowano dawki większe niż 13,3 mg/24 h, bezsenność i niewydolność serca obserwowano częściej niż po podaniu dawki 13,3 mg/24 h lub placebo, co wskazuje na związek z zastosowaną dawką. Jednak częstość tych działań po podaniu systemów transdermalnych z rywastygminą w dawce 13,3 mg/24 h nie była większa niż po podaniu placebo.

Następujące działania niepożądane obserwowano tylko po podaniu rywastygminy w kapsułkach i roztworze doustnym, ale nie w badaniach klinicznych z zastosowaniem systemów transdermalnych: złe samopoczucie, splątanie, nasilone pocenie się (często); owrzodzenie dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); krwawienie z przewodu pokarmowego (bardzo rzadko), a niektóre przypadki ciężkich wymiotów związane były z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

### Podrażnienie skóry

W kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą reakcje w miejscu naklejenia systemu transdermalnego miały w większości nasilenie lekkie do umiarkowanego. Częstość reakcji skórnych w miejscu aplikacji, będących przyczyną przerwania stosowania rywastygminy w postaci systemów transdermalnych, wyniosła  $\leq 2,3\%$ . Częstość ta była większa w populacji azjatyckiej i wynosiła 4,9% u Chińczyków oraz 8,4% u Japończyków.

W dwóch trwających 24 tygodnie kontrolowanym placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą oceniano podczas każdej wizyty reakcje skórne, stosując skalę podrażnienia skóry. Podrażnienie skóry u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci systemów transdermalnych miało w większości przypadków nasilenie nieznaczne lub lekkie. Nasilenie oceniono jako ciężkie u  $\leq 2,2\%$  pacjentów uczestniczących w tych badaniach oraz u  $\leq 3,7\%$  pacjentów leczonych rywastygminą w postaci systemów transdermalnych w badaniu z udziałem populacji japońskiej.

### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Większość przypadków niezamierzonego przedawkowania doustnej rywastygminy nie wiązała się z wystąpieniem żadnych przedmiotowych lub podmiotowych objawów klinicznych i prawie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, jakie obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunkę, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększenie ilości wydzieliny oskrzelowej, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie tętnicze i nadmierne wydzielanie śliny.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drgania pęczkowe mięśni, napady drgawkowe i zatrzymanie oddychania, które może spowodować zgon.

Ponadto po wprowadzeniu rywastygminy do obrotu zgłaszano występowanie zawrotów głowy, drżenia, bólu głowy, senności, stanu splątania, nadciśnienia tętniczego, omamów i złego samopoczucia. Po wprowadzeniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego do obrotu oraz rzadko podczas badań klinicznych odnotowano przedawkowanie rywastygminy wynikające z niewłaściwego zastosowania i (lub) błędnego dawkowania (aplikacji kilku plastrów w tym samym czasie).

### Postępowanie

Ponieważ okres półtrwania rywastygminy w osoczu wynosi około 3,4 godziny, a zahamowanie acetylocholinoesterazy utrzymuje się około 9 godzin, zaleca się, aby w przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie systemy transdermalne i nie stosować produktu leczniczego przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą silne nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe innych działań niepożądanych.

W wypadku znacznego przedawkowania można podać atropinę. Zaleca się dożylnie podanie siarczanu



atropiny w dawce początkowej 0,03 mg/kg mc., zaś kolejne dawki ustala się na podstawie uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy, jako odtrutki.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinesterazy.  
Kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina - inhibitor acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawnia cholinergiczne przekąźnictwo neurosynaptyczne przez spowalnianie 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.

Rywastygmina oddziałuje z docelowymi enzymami, tworząc z nimi kompleks poprzez wiązania kowalencyjne, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn rywastygmina w doustnej dawce 3 mg zmniejsza w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu aktywność acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40%. Aktywność enzymu wraca do wartości początkowych po około 9 godzinach od chwili uzyskania maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera hamowanie przez rywastygminę aktywności AChE w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (największej badanej dawki). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera otrzymujących doustnie rywastygminę, było podobne do hamowania aktywności AChE.

#### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność systemów transdermalnych z rywastygminą u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu głównym z podwójnie ślepą próbą i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą.

#### *Badanie 24-tygodniowe, kontrolowane placebo*

Pacjenci włączeni do kontrolowanego placebo badania uzyskali wynik w przedziale 10-20 w badaniu MMSE (ang. Mini-Mental State Examination). Skuteczność leku ustalano wykorzystując niezależne, specyficzne narzędzia oceny, stosowane w regularnych odstępach czasu w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należy skala ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change, ogólna całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living, oceniona przez opiekuna sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientacja w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania zestawiono w tabeli 2.

**Tabela 2**

<b>Populacja ITT-LOCF</b>	<b>Rywastygmina system transdermalny 9,5 mg/24 h n=251</b>	<b>Rywastygmina kapsułki 12 mg/dobę n=256</b>	<b>Placebo n=282</b>
<b>ADAS-Cog</b>	(n=248)	(n=253)	(n=281)

Średnie wartości początkowe ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Średnia zmiana w 24. tygodniu ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Wartość p w porównaniu z placebo	0,005* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>			
Średni wynik ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Wartość p w porównaniu z placebo	0,010* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>			
Średnie wartości początkowe ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Średnia zmiana w 24. tygodniu ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Wartość p w porównaniu z placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p ≤ 0,05 w porównaniu z placebo

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

LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

<sup>1</sup> Na podstawie analizy ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynnikami oraz z wartościami początkowymi, jako współzmienną. Ujemne zmiany ADAS-Cog wskazują na poprawę. Dodatkowo zmiany ADCS-ADL wskazują na poprawę.

<sup>2</sup> Na podstawie testu CMH (test van Elteren) ze stratyfikacją według kraju. Wyniki ADCS-CGIC <4 wskazują na poprawę.

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną odpowiedzią w 24-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, przedstawiono w tabeli 3. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano z góry jako co najmniej czteropunktową poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC oraz brak pogorszenia w skali ADCS-ADL.

**Tabela 3**

Populacja ITT-LOCF	Pacjenci z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie (%)		
	Rywastygmina system transdermalny 9,5 mg/24 h n=251	Rywastygmina kapsułki 12 mg/dobę n=256	Placebo n=282
Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali ADAS-Cog bez pogorszenia w skali ADCS-CGIC i ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Wartość p w porównaniu z placebo	0,037*	0,004*	

\* p ≤ 0,05 w porównaniu z placebo

Jak wskazuje model kompartmentowy, ekspozycja na rywastygminę po zastosowaniu systemów transdermalnych 9,5 mg/24 h i dawki doustnej 12 mg/dobę, była podobna.

*48-tygodniowe kontrolowane badanie z aktywnym komparatorem*

U pacjentów uczestniczących w badaniu kontrolowanym porównawczą substancją czynną początkowy wynik badania MMSE mieścił się w zakresie 10-24. Celem badania było porównanie skuteczności rywastygminy w systemach transdermalnych w dawce 13,3 mg/24 h i w dawce 9,5 mg/24 h podczas 48-tygodniowej fazy leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których nastąpiło pogorszenie stanu funkcjonalnego i zdolności poznawczych po wstępnej 24-48-tygodniowej fazie leczenia otwartego z zastosowaniem systemów transdermalnych z rywastygminą w dawce podtrzymującej 9,5 mg/24 h. Pogorszenie stanu funkcjonalnego było oceniane przez badacza, a pogorszenie zdolności poznawczych definiowano jako zmniejszenie wyniku badania MMSE o >2 punkty względem poprzedniej wizyty lub zmniejszenie tych wartości o >3 punkty względem wartości początkowych. Skuteczność oceniano stosując skalę ADAS-Cog oraz skalę ADCS-IADL (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living), służące do oceny aktywności, takich jak prowadzenie finansów domowych, przygotowanie posiłków, robienie zakupów, orientację w otoczeniu, możliwość pozostawania bez opieki. Wyniki obu skal uzyskane po 48 tygodniach przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4**

Populacja/wizyta		Rywastygmina 15 cm <sup>2</sup> n=265		Rywastygmina 10 cm <sup>2</sup> n=271		Rywastygmina 15 cm <sup>2</sup>		Rywastygmina 10 cm <sup>2</sup>	
		n	Średnia	n	Średnia	DLSM	95% CI	Wartość p	
<b>ADAS-Cog</b>									
<b>LOCF</b>	Wartość początkowa	264	34,4	268	34,9				
DB-tydzień 48.	Wartość	264	38,5	268	39,7				
	Zmiana	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
<b>ADCS-IADL</b>									
<b>LOCF</b>	Wartość początkowa	265	27,5	271	25,8				
Tydzień 48.	Wartość	265	23,1	271	19,6				
	Zmiana	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – przedział ufności

DLSM – różnica w średniej najmniejszych kwadratów

LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Wyniki w skali ADAS-cog: ujemna różnica DLSM wskazuje na większą poprawę po zastosowaniu rywastygminy 15 cm<sup>2</sup> w porównaniu z rywastygminą 10 cm<sup>2</sup>.

Wyniki w skali ADCS-IADL: dodatnia różnica DLSM wskazuje na większą poprawę po zastosowaniu rywastygminy 15 cm<sup>2</sup> w porównaniu z rywastygminą 10 cm<sup>2</sup>.

N oznacza liczbę pacjentów, u których dokonano oceny początkowej (ostatnia ocena we wstępnej, otwartej fazie leczenia) i co najmniej 1 oceny po ocenie początkowej (dla LOCF).

DLSM, 95% CI oraz wartość p podano na podstawie modelu ANCOVA (analiza kowariancji) z uwzględnieniem kraju i początkowego wyniku w skali ADAS-cog.

\* p<0,05

Źródło: Badanie D2340 - Tabela 11-6 i Tabela 11-7

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z systemu transdermalnego przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenie w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym od 0,5 do 1 godziny. Stężenie maksymalne  $C_{max}$  uzyskuje się po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. Przy wielokrotnym podawaniu (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie systemu transdermalnego na nowy stężenie rywastygminy w osoczu początkowo wolno zmniejsza się przeciętnie przez około 40 minut aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego będzie szybsze niż jej wydalanie, po czym stężenie w osoczu zaczyna ponownie zwiększać się, osiągając kolejne maksimum po upływie około 8 godzin. W stanie stacjonarnym najmniejsze stężenia stanowią około 50% stężeń maksymalnych, w przeciwieństwie do podania doustnego, gdy między kolejnymi dawkami stężenia zmniejszają się praktycznie do zera. Wprawdzie po zastosowaniu systemów transdermalnych zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu doustnym, ale ekspozycja na rywastygminę ( $C_{max}$  i AUC) zwiększyła się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 i 4,9 po zwiększeniu dawki z 4,6 mg/24 h do, odpowiednio, 9,5 mg/24 h i do 13,3 mg/24 h. Wskaźnik fluktuacji (FI), stanowiący miarę względnej różnicy między największymi i najmniejszymi stężeniami [ $(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$ ] wyniósł 0,58 dla rywastygminy w postaci systemów transdermalnych w dawce 4,6 mg/24 h, 0,77 w dawce 9,5 mg/24 h oraz 0,72 w dawce 13,3 mg/24 h, co świadczy o znacznie mniejszych wahaniami między najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku (FI=3,96 [6 mg/dobę] oraz 4,15 [12 mg/dobę]).

Dawka rywastygminy uwalniana z systemu transdermalnego przez 24 godziny (mg/24 h) nie może być bezpośrednio przyrównana do ilości (mg) rywastygminy zawartej w kapsułce w odniesieniu do stężenia w osoczu uzyskiwanego w czasie 24 godzin.

Zmienność międzyosobnicza w zakresie parametrów farmakokinetycznych rywastygminy po podaniu pojedynczej dawki (znormalizowanej do dawki/kg mc.) wynosiła 43% ( $C_{max}$ ) i 49% (AUC<sub>0-24h</sub>) po zastosowaniu systemu transdermalnego w porównaniu z, odpowiednio, 74% i 103% po podaniu postaci doustnej. Międzyosobnicza zmienność w stanie stacjonarnym w badaniu ośpienia typu alzheimerowskiego wynosiła najwyżej 45% ( $C_{max}$ ) i 43% (AUC<sub>0-24 h</sub>) po zastosowaniu systemu transdermalnego oraz odpowiednio 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z ośpieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek między narażeniem na substancję czynną w stanie stacjonarnym (rywastygmina i metabolit NAP226-90) a masą ciała. W porównaniu z pacjentem o masie ciała 65 kg, stężenie rywastygminy w stanie stacjonarnym u pacjenta o masie ciała 35 kg będzie około dwukrotnie większe, zaś u pacjenta o masie ciała 100 kg będzie o około połowy mniejsze. Wpływ masy ciała na ekspozycję na substancję czynną wskazuje na konieczność zachowania szczególnej uwagi podczas zwiększania dawki leku u pacjentów z małą masą ciała (patrz punkt 4.4).

Ekspozycja (AUC<sub>∞</sub>) na rywastygminę (i metabolit NAP226-90) była największa, gdy system transdermalny naklejono na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia, i było ono o 20-30% mniejsze niż wówczas, gdy miejscem naklejenia był brzuch lub udo.

Nie stwierdzono istotnej kumulacji rywastygminy lub metabolitu NAP226-90 w osoczu pacjentów z chorobą Alzheimera, z wyjątkiem sytuacji, gdy stężenie w osoczu w drugim dniu leczenia systemem transdermalnym były większe niż w pierwszym dniu.

### Dystrybucja

Rywastygmina jest słabo związana z białkami osocza (w około 40%). Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji mieści się w zakresie 1,8-2,7 l/kg.

### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana z pozornym okresem półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynoszącym około 3,4 godziny po usunięciu systemu transdermalnego. Eliminacja była ograniczona szybkością wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższą wartość  $t_{1/2}$  po zastosowaniu systemu transdermalnego (3,4 h) niż po podaniu doustnym lub dożylnym (1,4 do 1,7 h). Metabolizm zachodzi głównie przez hydrolizę przy udziale cholinioesterazy, z wytworzeniem metabolitu NAP226-90. W warunkach *in vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinoesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie oczekuje się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają nieznaczną rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dożylnym 0,2 mg i zmniejszył się do 70 l/h po podaniu dożylnym 2,7 mg, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy związaną z wysyceniem jej eliminacji.

Stosunek wartości  $AUC_{\infty}$  metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po zastosowaniu systemu transdermalnego i 3,5 po podaniu doustnym, co wskazuje na znacznie mniejszy metabolizm po podaniu przezskórnym w porównaniu z leczeniem doustnym. Po zastosowaniu systemu transdermalnego powstaje mniejsza ilość NAP226-90, prawdopodobnie ze względu na brak metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, w przeciwieństwie do podania doustnego.

#### Wydalenie

Śladowe ilości rywastygminy w postaci niezmienionej są obecne w moczu. Po zastosowaniu systemu transdermalnego wydalenie nerkowe metabolitów stanowi główną drogę eliminacji. Po podaniu doustnym rywastygminy znakowanej  $^{14}C$ , wydalenie w moczu jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z kałem.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że nikotyna zwiększa klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawkach do 12 mg/dobę.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów z chorobą Alzheimera wiek nie wpływał na ekspozycję na rywastygminę w postaci systemu transdermalnego.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemów transdermalnych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu doustnym wartość  $C_{max}$  rywastygminy u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby była o około 60% większa, a wartość  $AUC$  ponaddwukrotnie większa niż u osób zdrowych.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 3 mg lub 6 mg średni klirens rywastygminy był mniejszy o około 46-63% u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (n=10, wynik 5-12 w skali Childa-Pugha, potwierdzony biopsją) niż u osób zdrowych (n=10).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemów transdermalnych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Analiza populacyjna wykazała, że klirens kreatyniny nie ma wyraźnego wpływu na stężenie rywastygminy lub jej metabolitu w stanie stacjonarym. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym i miejscowym u myszy, szczurów,

królików, psów i świnek miniaturowych wykazały tylko skutki nasilonego działania farmakologicznego. Nie obserwowano toksyczności wobec żadnego narządu docelowego. Podawanie dawek doustnych i miejscowych w badaniach na zwierzętach było ograniczone ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu.

W zestawie standardowych badań *in vitro* i *in vivo* nie wykazano mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano dawkę zapewniającą ponad  $10^4$  razy większą ekspozycję niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były ujemne. Również główny metabolit, NAP226-90, nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach z doustnym i miejscowym podaniem rywastygminy myszom oraz w badaniu z doustnym podaniem leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie leku przy maksymalnych tolerowanych dawkach. Ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była w przybliżeniu równa ekspozycji u ludzi po podaniu największych dawek rywastygminy w kapsułkach i w postaci systemów transdermalnych.

U zwierząt rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie obserwowano działania teratogennego. W badaniach na zwierzętach, w których rywastygminę w postaci doustnej podawano samcom i samicom szczura, nie obserwowano działań niepożądanych rywastygminy w odniesieniu do płodności i zdolności reprodukcyjnych ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań u ciężarnych samic zwierząt z zastosowaniem rywastygminy w postaci przezskórnej.

Nie wykazano fototoksycznego ani uczulającego działania systemów transdermalnych z rywastygminą. W niektórych innych badaniach obserwowano lekkie działanie podrażniające skórę zwierząt laboratoryjnych, również z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania przez rywastygminę w postaci systemu transdermalnego łagodnego rumienia skóry pacjentów.

W badaniach na królikach stwierdzono lekkie podrażnienie oka/błony śluzowej przez rywastygminę. Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po naklejeniu plastra (patrz punkt 4.4).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Warstwa zewnętrzna:

- poli(tereftalan etylenu) lakierowany

Warstwa zawierająca substancję czynną:

- all-rac- $\alpha$  tokoferol

- butylu metakrylanu i metylu metakrylanu kopolimer (3:1)

- warstwa przylegająca akrylowa

Warstwa przylegająca:

- warstwa przylegająca silikonowa

- all-rac- $\alpha$  tokoferol

- dimetykon 12 500 cSt

Warstwa zabezpieczająca (usuwalna):

- poliester pokryty polimerem fluorowym

Tusz:

- Żywica
- Barwniki
- Organiczne polimery/żywice

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W celu zapobiegania zmniejszenia przyczepności systemu transdermalnego, w miejscu jego naklejenia nie należy stosować żadnych kremów, balsamów ani pudrów.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać system transdermalny w saszetce aż do momentu użycia.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Opakowanie bezpośrednie

Każda saszetka zabezpieczona przed dostępem dzieci wykonana jest z folii wielowarstwowej papier/PET/Aluminium/PAN. Jedna saszetka zawiera jeden system transdermalny.

### Opakowanie zewnętrzne

Saszetki pakowane są w pudełka tekturowe.

Dostępne są opakowania zawierające 7 lub 30 saszetek oraz opakowania zbiorcze zawierające 60 (2 opakowania po 30) lub 90 (3 opakowania po 30) saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zużyte systemy transdermalne należy złożyć na pół warstwą przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić w bezpieczny sposób i w miejsce niedostępne oraz niewidoczne dla dzieci. Wszelkie zużyte i nieużyte systemy transdermalne należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 22689

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.2015 r.

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

11.02.2016