

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emerpand, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Emerpand, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Emerpand, 13,3 mg/24 h, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Emerpand, 4,6 mg/24 h
Każdy system transdermalny uwalnia 4,6 mg rywastygminy w ciągu 24 godzin. Każdy system transdermalny o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy.

Emerpand, 9,5 mg/24 h
Każdy system transdermalny uwalnia 9,5 mg rywastygminy w ciągu 24 godzin. Każdy system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy.

Emerpand, 13,3 mg/24 h
Każdy system transdermalny uwalnia 13,3 mg rywastygminy w ciągu 24 godzin. Każdy system transdermalny o powierzchni 15 cm² zawiera 27 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Okrągłe systemy transdermalne, plastry typu matrycowego z powierzchnią czynną 5 cm², 10 cm² lub 15 cm². Każdy plaster składa się z trzech warstw: warstwy zewnętrznej, warstwy przylepnej oraz kwadratowej zabezpieczającej warstwy usuwalnej. Warstwa zewnętrzna jest wykonana z przezroczystego polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i ma wielokrotnie nadrukowany napis, odpowiednio, „RIV4,6”, „RIV9,5” lub „RIV13,3”. Poliestrowa (PET) warstwa zabezpieczająca, którą usuwa się podczas aplikacji plastra, jest przezroczysta i pokryta silikonem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wdrażanych u pacjentów z otępieniem, leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy zapewniona jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

System transdermalny, plaster	Dawka nasycająca rywastygminy	Dawka rywastygminy uwalniana <i>in vivo</i> w ciągu 24 h
-------------------------------	-------------------------------	--

Emerpand, 4,6 mg/24 h	9 mg	4,6 mg
Emerpand, 9,5 mg/24 h	18 mg	9,5 mg
Emerpand, 13,3 mg/24 h	27 mg	13,3 mg

Dawka początkowa

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

Dawka podtrzymująca

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia i, jeśli zdaniem lekarza prowadzącego, leczenie jest dobrze tolerowane, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h. Jest to zalecana skuteczna dawka dobową, której przyjmowanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia.

Zwiększanie dawki

Dawka 9,5 mg/24 h jest zalecaną skuteczną dawką dobową, którą należy stosować tak długo, jak długo u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/24 h, u pacjentów ze znaczącym pogorszeniem funkcji poznawczych (np. gorszym wynikiem badania MMSE) i (lub) pogorszeniem funkcjonowania (na podstawie oceny lekarza) podczas leczenia zalecaną skuteczną dawką dobową 9,5 mg/24 h, które trwa co najmniej sześć miesięcy (patrz punkt 5.1).

Należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania rywastygminy. Przerwanie leczenia należy rozważyć także w sytuacji, gdy nie ma już dowodów świadczących o terapeutycznym działaniu leku, pomimo stosowania optymalnej dawki.

W wypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, leczenie należy wstrzymać do momentu ich ustąpienia. Można wznowić leczenie tą samą dawką przy użyciu systemu transdermalnego, jeśli przerwa w leczeniu nie trwała dłużej niż trzy dni. W przeciwnym razie należy rozpocząć leczenie od stosowania dawki 4,6 mg/24 h.

Zmiana leczenia z kapsułek lub roztworu doustnego na plastry systemu transdermalnego

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zastosować produkt leczniczy Emerpand w postaci systemów transdermalnych zgodnie z poniższym schematem:

- pacjentowi przyjmującemu dawkę 3 mg na dobę rywastygminy w postaci doustnej można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h
- pacjentowi przyjmującemu dawkę 6 mg na dobę rywastygminy w postaci doustnej można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h
- pacjentowi przyjmującemu stałą, dobrze tolerowaną dawkę 9 mg na dobę rywastygminy w postaci doustnej można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka doustna 9 mg na dobę nie jest stała i dobrze tolerowana, zaleca się zmianę leczenia na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h
- pacjentowi przyjmującemu dawkę 12 mg na dobę rywastygminy w postaci doustnej można zmienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h.

Po zmianie na plastry systemu transdermalnego w dawce 4,6 mg/24 h rywastygminy, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, należy zwiększyć dawkę do 9,5 mg/24 h, która stanowi zalecaną skuteczną dawkę leku.

Zaleca się, aby pierwszy plaster systemu transdermalnego przykleić w kolejnym dniu po przyjęciu ostatniej dawki doustnej leku.

Szczególne grupy pacjentów

- Dzieci i młodzież: brak zastosowania produktu leczniczego Emerpand u dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: należy zachować szczególną ostrożność zwiększając dawkę leku do wielkości powyżej zalecanej skutecznej dawki 9,5 mg/24 h u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów może wystąpić więcej działań niepożądanych, co zwiększa prawdopodobieństwo przerwania leczenia z ich powodu.
- Zaburzenia czynności wątroby: ze względu na zwiększenie ekspozycji u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, które zaobserwowano po podaniu postaci doustnych, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania w celu ustalenia wielkości dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku zwiększania dawki w tej populacji pacjentów, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Plastry należy przyklejać raz na dobę na czystą, suchą, nieowłosioną, nieuszkodzoną i zdrową skórę, w górnej lub dolnej części pleców, górnej części ramienia lub klatki piersiowej, w miejscu, które nie jest narażone na otarcie przez obcisłą odzież. Nie zaleca się naklejania plastra systemu transdermalnego na udo lub brzuch ze względu na zmniejszoną dostępność biologiczną rywastygminy obserwowaną po nałożeniu systemu transdermalnego na te obszary.

Nie należy przyklejać plastra systemu transdermalnego na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub zranioną. Należy unikać ponownego przyklejania plastra systemu transdermalnego dokładnie w to samo miejsce w okresie 14 dni, aby zminimalizować ryzyko podrażnienia skóry.

Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania produktu leczniczego:

- Codziennie, przed przyklejeniem nowego plastra należy najpierw usunąć plaster z poprzedniego dnia (patrz punkt 4.9).
- Plaster należy wymienić na nowy po upływie 24 godzin. Jednocześnie należy stosować tylko jeden plaster (patrz punkt 4.9).
- Plaster należy mocno docisnąć wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund, aż do chwili, gdy brzegi plastra dobrze przylgną do skóry.
- Jeśli plaster odklei się, na resztę dnia należy przykleić nowy plaster, a następnie wymienić go na kolejny następnego dnia o zwykłej porze.
- Plaster można stosować podczas codziennych czynności, w tym także podczas kąpieli i w okresie upałów.
- Nie należy narażać plastra na jakiegokolwiek bezpośrednie, długotrwałe działanie zewnętrznych źródeł promieniowania ciepłego (takich jak nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).
- Plastry nie należy ciąć na kawałki.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia 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, zwłaszcza po zmianie dawkowania. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy je rozpocząć ponownie, stosując dawkę 4,6 mg/24 h.

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego były przyczyną ciężkich działań niepożądanych. Niektóre przypadki wymagały hospitalizacji a nawet, choć rzadko, prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości wypadków nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu polegały na nałożeniu nowego plastra bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu wielu plastrów jednocześnie. Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania produktu leczniczego Emerpand w postaci systemu transdermalnego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak: nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia, spowodowanego długotrwałymi wymiotami lub biegunką, mogą być leczeni przez dożylną podanie płynów i zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku, jeśli szybko ustali się rozpoznanie i rozpocznie leczenie. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Zmniejszenie masy ciała

Podczas przyjmowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, u pacjentów z chorobą Alzheimer'a może dojść do utraty masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta w czasie leczenia produktem leczniczym Emerpand w postaci systemu transdermalnego.

Bradykardia

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostreniem niewydolności serca, ostatnio 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).

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Emerpand w postaci systemu transdermalnego:

- 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, ponieważ rywastygmina może nasilać wydzielanie soku żołądkowego (patrz punkt 4.8)
- pacjentom ze skłonnościami do występowania niedrożności dróg moczowych i napadów drgawkowych, ponieważ leki cholinomimetyczne mogą wywoływać lub nasilać te choroby
- pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Reakcje skórne w miejscu podania

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu jego przyklejenia, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Nie mniej jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli zmiany w miejscu przyklejenia plastra rozprzestrzeniają się 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 nastąpi znaczące złagodzenie objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów, u których w miejscu przyklejenia plastra z rywastygminą wystąpią reakcje skórne wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, a którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można podać rywastygminę w postaci doustnej, dopiero gdy wynik testu alergicznego okaże się ujemny i wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe, że niektórzy pacjenci, którzy uczulili się na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę, nie będą mogli przyjmować jej w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki alergicznego rozsianego zapalenia skóry po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Emerpand zawiera butylohydroksytoluen, który może być przyczyną miejscowych reakcji skórnych (np. kontaktowego zapalenia skóry) lub podrażnienia oczu i błon śluzowych.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas stosowania Emerpand w postaci systemu transdermalnego (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W razie kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po manipulacji plastrem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: może wystąpić większa liczba działań niepożądanych i ryzyko przerwania leczenia z ich powodu może być większe (patrz punkt 4.2). U tych pacjentów należy ostrożnie zwiększać dawkę i monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane (np. nadmierne nudności lub wymioty). Jeśli działania niepożądane wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego zwiększania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku zwiększania dawki w tej populacji pacjentów, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań rywastygminy podawanej w postaci plastrów systemu transdermalnego dotyczących interakcji.

Rywastygmina jako inhibitor cholinesterazy może nasilać działania leków zwiotczających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcyntylocholiny stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Jeśli jest to konieczne, należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia.

Ze względu na działania farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami o działaniu cholinomimetycznym. 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 wystąpienia 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*, przy leczeniu skojarzonym rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi *torsade de pointes*, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, konieczne jest zachowanie ostrożności. Może zająć potrzeba monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą w postaci doustnej a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy w postaci doustnej nie wpływa na wydłużenie czasu protrombinowego przez warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy w postaci doustnej i digoksyny nie stwierdzano działań niepożądanych dotyczących przewodzenia w mięśniu sercowym.

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak: leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, blokery kanału wapniowego, leki o działaniu inotropowym, leki stosowane w leczeniu dusznicy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, beznodiazepiny i leki przeciwhistaminowe nie było związane ze zmianą kinetyki rywastygminy ani ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinesterazy.

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 nie przenika do mleka ludzkiego. Dlatego też pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabianie zdolności do kierowania pojazdami lub zaburzać zdolność obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może powodować omdlenia i majaczenie. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania plastrów z rywastygminą są reakcje skórne w miejscu naklejenia plastra (zazwyczaj łagodne do umiarkowanego zaczerwienienie skóry pod plastrem, rumień). Kolejnymi, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty.

Działania niepożądane w Tabeli 1 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 1 670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, leczonych rywastygminą w postaci systemu transdermalnego przez okres 24-48 tygodni w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych kontrolowanych placebo, oraz z danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Jadłowstręt – brak apetytu, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy, drżenie, senność
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha
Niezbyt często	Wrzód żołądka
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Częstość nieznana	Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherzyki, alergiczne rozsiane zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje skórne w miejscu przyklejenia (np. rumień, świąd, obrzęk,

	zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu przyklejenia), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, zmniejszenie masy ciała
Częstość nieznana	Upadek

*W 24-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów japońskich, występowanie następujących działań niepożądanych: rumień w miejscu zastosowania systemu transdermalnego, obrzęk w miejscu zastosowania systemu transdermalnego oraz świąd w miejscu zastosowania systemu transdermalnego określono jako „bardzo częste”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Gdy w wymienionym wyżej badaniu kontrolowanym placebo stosowano dawki większe niż 13,3 mg/24 h, bezsenność i niewydolność serca obserwowano częściej niż po zastosowaniu 13,3 mg/24 h lub placebo. Sugeruje to, że występowanie tych działań niepożądanych jest zależne od dawki. Działania te nie występowały z większą częstością po zastosowaniu systemów transdermalnych w dawce 13,3 mg/24 h niż po podaniu placebo.

Następujące działania niepożądane były obserwowane wyłącznie po podaniu rywastygminy w postaci kapsułek lub roztworu doustnego, a nie obserwowano ich w badaniach klinicznych z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego: złe samopoczucie, splątanie, nasilone pocenie się (często); wrzody dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); krwawienie z przewodu pokarmowego (bardzo rzadko) oraz pewne przypadki ciężkich wymiotów związane z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

Podrażnienie skóry

W podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych, reakcja w miejscu zastosowania systemu transdermalnego była na ogół łagodna lub umiarkowana. Częstość występowania reakcji skórnych prowadzących do przerwania leczenia w miejscu zastosowania systemu transdermalnego wynosiła $\leq 2,3\%$ u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci plastrów transdermalnych. Częstość występowania reakcji skórnych prowadzących do przerwania leczenia była wyższa w populacji azjatyckiej i wynosiła 4,9% i 8,4% odpowiednio w populacji chińskiej i japońskiej.

W dwóch 24-tygodniowych podwójnie ślepych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo reakcje skórne oceniano podczas każdej wizyty u lekarza za pomocą skali podrażnienia skóry. U pacjentów leczonych rywastygminą w postaci plastrów transdermalnych nasilenie podrażnienia skóry było na ogół nieznaczne lub łagodne. Podrażnienie skóry oceniano jako ciężkie u $\leq 2,2\%$ pacjentów w tych badaniach oraz u $\leq 3,7\%$ pacjentów leczonych rywastygminą w postaci plastra transdermalnego w badaniu japońskim.

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 lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem rywastygminy w postaci doustnej i u prawie wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

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

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

Ponadto po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub złego samopoczucia. Po wprowadzeniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego do obrotu odnotowano przedawkowanie produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego/błédnego podania (zastosowanie kilku plastrów w tym samym czasie).

Postępowanie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 3,4 godziny, oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinesterazy, zaleca się w razie bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie plastry Emerpand i nie nakładać kolejnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą silne nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W wypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W wypadku 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 cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholiny, 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 wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, 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 acetylocholinesterazy (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 aktywności acetylocholinesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym przez doustną rywastygminę było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (najwyższa badana dawka). Hamowanie aktywności butyrylocholinesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą w postaci doustnej, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność rywastygminy w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo

badaniu głównym i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym.

Badanie 24-tygodniowe, kontrolowane placebo

Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym placebo, uzyskali wynik z przedziału 10-20 w badaniu MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*). Skuteczność leku oceniano za pomocą niezależnych, specyficznych narzędzi oceny, stosowanych w regularnych odstępach czasu w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała 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 całosciowa 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*, 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). Wyniki uzyskane z trzech skal po 24 tygodniach badania zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

Populacja ITT-LOCF	Rywastygmina system transdermalny 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina kapsułki 12 mg na dobę n = 256	Placebo n = 282
ADAS-Cog			
Średnie wartości wyjściowe ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Wartość p w porównaniu z placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
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* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Średnie wartości wyjściowe ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Wartość p w porównaniu z placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 w porównaniu z placebo

ITT (ang. *Intent-To-Treat*) wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia;

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

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

² 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 badaniu, kontrolowanym placebo przedstawiono w Tabeli 3. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano z założenia jako co najmniej czteropunktową poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC i 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 na dobę n = 256	Placebo n = 282
Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali ADAS-Cog przy braku 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 wynika z modelu kompartmentowego, po zastosowaniu systemów transdermalnych 9,5 mg/24 h, ekspozycja na lek była podobna do ekspozycji obserwowanej po podaniu dawki doustnej 12 mg na dobę.

48-tygodniowe kontrolowane badanie porównawczą substancją czynną

U pacjentów biorących udział w badaniu kontrolowanym porównawczą substancją czynną wyjściowy wynik badania MMSE mieścił się w zakresie 10-24. Celem badania było porównanie skuteczności systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg/24 h z systemem transdermalnym w dawce 9,5 mg/24 h podczas 48-tygodniowej fazy leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których po wstępnej 24-48-tygodniowej fazie leczenia otwartego systemem transdermalnym w dawce podtrzymującej 9,5 mg/24 h nastąpiło pogorszenie funkcjonowania i zdolności poznawczych. Pogorszenie funkcjonowania 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 wyjściowych. Skuteczność oceniano za pomocą skali ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych) oraz skali ADCS-IADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*), służących do oceny aktywności, takich jak prowadzenie finansów domowych, przygotowanie posiłków, robienie zakupów, orientowanie się w otoczeniu, możliwość pozostawiania bez opieki. W Tabeli 4 podsumowano wyniki dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta		Rywastygmina na plaster 13,3 mg/24 h n = 265		Rywastygmina a plaster 9,5 mg/24 h n = 271		Rywastygmina plaster 13,3 mg/24 h		Rywastygmina plaster 9,5 mg/24 h
		n	Średnia	n	Średnia	DLS M	95% CI	Wartość p
ADAS-Cog								
LOCF		Wartość wyjściowa	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
ADCS-IADL									
LOCF		Wartość wyjściowa	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 wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 13,3 mg/24 h w porównaniu z rywastygminą 9,5 mg/24 h. Wyniki w skali ADCS-IADL: dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 13,3 mg/24 h w porównaniu z rywastygminą 9,5 mg/24 h. n oznacza liczbę pacjentów, u których dokonano oceny w stanie wyjściowym (ostatnia ocena we wstępnej, otwartej fazie leczenia) i co najmniej 1 oceny po ocenie wyjściowej (dla LOCF). DLSM, 95% CI oraz wartość p podano na podstawie modelu ANCOVA (analiza kowariancji) z uwzględnieniem kraju i wyjściowego wyniku w skali ADAS-cog. * p<0,05									

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 zawierającego rywastygminę przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godzinę. Stężenie maksymalne C_{max} osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zastąpieniu plastra nowym, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji czynnej z nowo przyklejonego systemu transdermalnego będzie szybsze niż jej wydalanie, po czym stężenie w osoczu zaczyna ponownie zwiększać się osiągając kolejny szczyt po około 8 godzinach. W stanie stacjonarnym najmniejsze stężenia stanowią około 50% stężeń maksymalnych, w przeciwieństwie do podania doustnego, gdy pomiędzy kolejnymi dawkami stężenia zmniejszają się praktycznie do zera. Chociaż w przypadku plastrów zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu doustnym, ekspozycja na rywastygminę (C_{max} i AUC) zwiększyła się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 i 4,9 po zwiększeniu dawki odpowiednio z 4,6 mg/24 h do 9,5 mg/24 h i do 13,3 mg/24 h. Wskaźnik fluktuacji (FI), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ($(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$) wyniósł 0,58 dla rywastygminy w postaci systemu transdermalnego w dawce 4,6 mg/24 h, 0,77 dla rywastygminy w postaci systemu transdermalnego w dawce 9,5 mg/24 h i 0,72 dla rywastygminy w postaci systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg/24 h, co świadczy o dużo mniejszych wahaniami pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku (FI=3,96 (6 mg na dobę) oraz 4,15 (12 mg na 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_{0-24h}) po przyklejeniu systemu transdermalnego w porównaniu do odpowiednio 74% i 103% po podaniu postaci doustnej. Międzyosobnicza zmienność w stanie stacjonarnym w badaniu z otępieniem typu alzheimerowskiego wynosiła co najwyżej 45% (C_{max}) i 43% (AUC_{0-24h}) po zastosowaniu systemu transdermalnego oraz odpowiednio 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy ekspozycją 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 z masą ciała 35 kg będzie około dwukrotnie większe, natomiast u pacjenta z masą ciała 100 kg będzie ono w przybliżeniu o połowę mniejsze. Wpływ masy ciała na ekspozycję na substancję czynną sugeruje konieczność zachowania szczególnej uwagi w czasie zwiększania dawki leku u pacjentów z małą masą ciała (patrz punkt 4.4).

Pole pod krzywą (AUC_{∞}) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy system transdermalny przyklejono na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było ono o 20-30% mniejsze wówczas, gdy był przyklejany na skórę brzucha lub uda.

Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy ani metabolitu NAP226-90 w osoczu pacjentów z chorobą Alzheimera, z wyjątkiem tego, że stężenia w osoczu na drugi dzień leczenia systemem transdermalnym były większe niż w pierwszym dniu.

Dystrybucja

Rywastygmina w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (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 znacznym stopniu metabolizowana z okresem półtrwania eliminacji w osoczu wynoszącym około 3,4 godziny po usunięciu plastra systemu transdermalnego. Wydalanie było ograniczone szybkością wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższy $t_{1/2}$ 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 cholinesterazy, tworząc metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinesterazy (<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 nieznaczną rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dawki dożylnej 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/h po podaniu dawki dożylnej 2,7 mg, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy związaną z wysyceniem jej wydalania.

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

Eliminacja

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

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.

Populacja pacjentów w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na ekspozycję na działanie rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą w postaci systemu transdermalnego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a pole AUC rywastygminy było ponad dwukrotnie większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych.

Po jednokrotnym podaniu dawki doustnej wynoszącej 3 mg lub 6 mg, średni ustny klirens rywastygminy był o około 46-63% niższy u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (n=10, 5-12 w skali Child-Pugh, na podstawie biopsji), w porównaniu z osobami zdrowymi (n=10).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Analiza populacyjna nie wykazała wyraźnego wpływu klirensu kreatyniny na stężenia rywastygminy lub jej metabolitu w stanie stacjonarnym. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dostosowanie dawki 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 efekt nasionego działania farmakologicznego. Nie zaobserwowano toksyczności względem żadnego narządu docelowego. Podawanie dawek doustnych i miejscowych w badaniach na zwierzętach było ograniczone ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były ujemne. Główny metabolit, NAP226-90, również 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 w maksymalnych tolerowanych dawkach. Ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była w przybliżeniu równa ekspozycji u człowieka 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 zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach po podaniu doustnym u samców i samic szczura nie zaobserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przeskórnią postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło i nie uważa się ich za czynnik uczulający. W niektórych innych badaniach toksycznego wpływu na skórę obserwowano łagodne działanie podrażniające na skórę zwierząt laboratoryjnych, w tym także osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania łagodnego rumienia skóry u pacjentów po nalepieniu plastra z rywastygminą.

W badaniu przeprowadzonym na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/śluzówki wywołane przez rywastygminę.
Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po przyklejeniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa zewnętrzna:

- Polietylen o niskiej gęstości (LDPE)

Przylepna matrycowa warstwa (DIA) zawierająca produkt leczniczy:

- Butylu akrylan
- Metylu metakrylan
- Kopolimer styren alfa metylostyren
- Adypinian ditridecyłu
- Butylohydroksytoluen
- 2-etyloheksylu akrylan
- t-Oktyloakrylamid

Warstwa usuwalna:

- Poliester (PET) powlekany silikonem

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby zapobiec zmniejszeniu przyczepności systemu transdermalnego, w miejscu jego przyklejenia nie należy stosować żadnych kremów, balsamów ani pudrów.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać system transdermalny w saszetce aż do momentu użycia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie

Saszetki zgrzewane na gorąco wykonane z folii wielowarstwowej papier/PA/Aluminium/PAN. W każdej saszetce znajduje się jeden system transdermalny.

Saszetki z folii wielowarstwowej papier/PA/Aluminium/ PAN zabezpieczone przed dostępem dzieci. W każdej saszetce znajduje się jeden system transdermalny.

Opakowanie zewnętrzne

Saszetki pakowane są w pudełko tekturowe.

Dostępne w opakowaniach zawierających 7, 30, 60 i 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte plastry systemu transdermalnego należy złożyć na pół warstwą przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić, w miejsce niedostępne i niewidoczne dla dzieci. Wszelkie

zużyte i nieużyte plastry należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4,6 mg/24 h: 22441
9,5 mg/24 h: 22442
13,3 mg/24 h: 22443

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.02.2016