

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Begusin, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster

Begusin, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy plaster systemu transdermalnego uwalnia 4,6 mg rywastygminy przez 24 godziny. Każdy plaster systemu transdermalnego o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy.

Każdy plaster systemu transdermalnego uwalnia 9,5 mg rywastygminy przez 24 godziny. Każdy plaster systemu transdermalnego o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

System transdermalny zawiera butylohydroksytoluen.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Okrągły plaster typu matrycowego o powierzchni czynnej 5 cm² lub 10 cm². Plaster składa się z trzech warstw: warstwy pokrywającej, warstwy przylepnej oraz warstwy ochronnej w kształcie kwadratu.

Zewnętrzna warstwa pokrywająca jest zbudowana z polietylenu o małej gęstości (LDPE) i oznakowana powtarzającym się nadrukiem „RIV4.6” lub „RIV9.5”.

Przezroczysta, poliesterowa (PET) warstwa ochronna pokryta silikonem jest usuwana przed przyklejeniem plastra.

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 powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy ma zapewnioną opiekę osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

System transdermalny	Dawka w plastrze	Prędkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> na 24 h
Begusin, 4,6 mg/24 h	9 mg	4,6 mg
Begusin, 9,5 mg/24 h	18 mg	9,5 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, co odpowiada zalecanej skutecznej dawce dobowej, której przyjmowanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia.

Zwiększanie dawki

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 i tylko po co najmniej sześciu miesiącach leczenia dawką 9,5 mg/24 h, 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 stanu funkcjonalnego (na podstawie oceny lekarza) podczas leczenia zalecaną skuteczną dawką dobową 9,5 mg/24 h (patrz punkt 5.1).

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

Leczenie należy czasowo przerwać w razie stwierdzenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, aż do chwili ich ustąpienia. Można wznowić leczenie tą samą dawką przy użyciu systemu transdermalnego, jeśli przerwa w stosowaniu leku trwała nie dłużej niż 3 dni. W innym przypadku należy rozpocząć leczenie od stosowania dawki 4,6 mg/24 h.

Zamiana 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), pacjentom leczonym rywastygminą w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt Begusin w postaci systemów transdermalnych według następującego schematu postępowania:

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

Po zamianie postaci leku na system transdermalny 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, co 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 Begusin u dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.
- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: należy zachować szczególną ostrożność, zwiększając dawkę leku u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg do wielkości powyżej zalecanej skutecznej dawki 9,5 mg/24 h (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów może wystąpić więcej działań

niepożądanych i prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych może być u nich większe.

- Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak, ze względu na obserwowane po podaniu postaci doustnych zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak ze względu na obserwowane po podaniu postaci doustnych zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Plastry systemu transdermalnego należy przyklejać raz na dobę na czystą, suchą, nieowłosioną i nieuszkodzoną, zdrową skórę, 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 na udo lub brzuch ze względu na zmniejszoną dostępność biologiczną rywastygminy obserwowaną po nałożeniu systemu transdermalnego na te powierzchnie ciała.

Nie należy przyklejać plastra na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub skaleczoną. Należy unikać ponownego przyklejania 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. Należy stosować tylko jeden plaster w tym samym czasie (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 bezpośrednie, długotrwałe działanie zewnętrznych źródeł ciepła (takich jak: nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).
- Plastra nie należy przecinać na kawałki.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych 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 tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji i rzadko prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości przypadków 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 leku Begusin w postaci plastrów 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 w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

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 Begusin w postaci systemu transdermalnego.

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Begusin 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 ze skłonnościami do tych chorób, 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 aplikacji

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu aplikacji plastra, 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. Niemniej jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

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

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

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

Begusin zawiera butylohydroksytoluen, który może wywoływać miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się plastrami Begusin (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W razie kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z 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 mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe (patrz punkt 4.2). Należy ostrożnie zwiększać dawkę u tych pacjentów i monitorować ich celem wykrycia działań niepożądanych (np. nadmiernych nudności lub wymiotów), a jeśli takie 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 (patrz punkty 4.2 i 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie plastra 4,6 mg/24 h zarówno jako dawkę początkową, jak i jako dawkę maksymalną.
- Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie plastra 4,6 mg/24 h zarówno jako dawkę początkową, jak i jako dawkę maksymalną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań z produktem Begusin w postaci systemu transdermalnego dotyczących interakcji.

Rywastygmina jest inhibitorem cholinoesterazy i może nasilać działania leków zwiotczających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcylinylocholiny stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować ostrożność w razie stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działania farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; może ona wpływać na działanie przeciwcholinergicznym produktów leczniczych.

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

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, beta-adrenolityki, blokery kanału wapniowego, środki 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, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych przeprowadzonych na szczurach obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt rywastygmina przenika do mleka. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiecego. W związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

U szczurów i królików nie obserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek toksycznych dla matek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługiwanie maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać omdlenia lub majaczenia. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń, powinien rutynowo oceniać lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 1 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 854 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo i substancją czynną, z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego, przez okres 24-48 tygodni 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, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy
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, zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Częstość nieznana	Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry, rozsiane skórne reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu przyklejenia (np. rumień, świąd, obrzęk, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu przyklejenia), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, utrata masy ciała
Częstość nieznana	Upadek

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, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu systemów transdermalnych 13,3 mg/24 h niż po placebo.

Następujące działania niepożądane były obserwowane wyłącznie po podaniu rywastygminy w postaci kapsułek lub roztworu doustnego, a nie wystąpiły w badaniach klinicznych z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego: senność, złe samopoczucie, drżenie, 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 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, podczas każdej wizyty oceniano reakcje skórne przy użyciu skali podrażnienia skóry, oceniającej rumień, obrzęk, złuszczenie, pęknięcia, świąd oraz ból/kłucie/pieczenie w miejscu przyklejenia plastra systemu transdermalnego. Najczęściej obserwowanym objawem był rumień, który ustępował w ciągu 24 godzin u znacznej większości pacjentów. W 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu najczęściej obserwowanymi objawami (w skali oceniającej podrażnienia skóry) obserwowanymi po zastosowaniu rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny był bardzo nieznaczny (21,8%), łagodny (12,5%) lub umiarkowany (6,5%) rumień lub bardzo nieznaczny (11,9%), łagodny (7,3%) lub umiarkowany (5,0%) świąd. Do najczęściej obserwowanych ciężkich objawów po zastosowaniu rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny należał świąd (1,7%) i rumień (1,1%).

Większość reakcji skórnych ograniczała się do miejsca aplikacji systemu transdermalnego, a przerwanie leczenia z powodu tych działań miało miejsce zaledwie u 2,4% pacjentów z grupy rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny.

W 48-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym aktywnym leczeniem odnotowano przypadki podrażnienia skóry jako działania niepożądane zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami związanymi z podrażnieniem skóry w pierwszych 24 tygodniach trwania podwójnie zaślepionej próby z zastosowaniem rywastygminy 13,3 mg/24 h, system transdermalny i rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny były odpowiednio: rumień w miejscu przyklejenia plastra (5,7% w porównaniu do 4,6%) oraz świąd w miejscu przyklejenia plastra (3,6% w porównaniu do 2,8%). Z czasem (>24 tygodni) te wartości procentowe zmniejszyły się zarówno w grupie rywastygminy 13,3 mg/24 h, system transdermalny, jak i rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny i wyniosły odpowiednio: rumień w miejscu przyklejenia plastra (0,8% w porównaniu do 1,6%) oraz świąd w miejscu przyklejenia plastra (0,4% w porównaniu do 1,2%). Świąd w miejscu przyklejenia plastra był przyczyną przerwania leczenia przez 1,1% pacjentów z każdej grupy podczas całej 48-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia. Reakcje w miejscu przyklejenia plastra były w większości łagodne do umiarkowanych, ciężkie reakcje wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów.

Nie jest możliwe bezpośrednie porównanie częstości występowania zdarzeń podrażnienia skóry, z powodu różnic w zastosowanych metodach zbierania danych.

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:

Departament 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 klinicznie istotnych objawów podmiotowych ani przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem rywastygminy w postaci doustnej i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów cholinesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić:

bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku rywastygmina w postaci doustnej została przyjęta w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin. Po wprowadzeniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego do obrotu odnotowano przedawkowanie produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego/błędneho podania (zastosowanie kilku plastrów w tym samym czasie). Typowe objawy zgłaszane w takich przypadkach są podobne do tych obserwowanych po przedawkowaniu rywastygminy w postaci doustnej.

Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu wynoszący około 3,4 godziny oraz trwające około 9 godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie plastry systemu transdermalnego Begusin i nie nakładać kolejnych plastrów przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie wystąpienia innych działań niepożądanych należy zastosować leczenie objawowe, jeśli jest potrzebne.

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Rywastygmina oddziałuje z docelowymi enzymami, tworząc z nimi związany wiązaniem kowalencyjnym kompleks, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez doustnie podawaną rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (najwyższa badana dawka). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą w postaci doustnej było podobne do hamowania aktywności AChE.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

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-MentalStateExamination*). 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 całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza z uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of DailyLiving*, 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 po 24 tygodniach badania zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

	Rywastygmina system transdermalny 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina kapsułki 12 mg na dobę n = 256	Placebo n = 282
Populacja ITT-LOCF			
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. Dodatnie zmiany ADCS-ADL wskazują na poprawę.

²Na 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 *a priori* jako co najmniej 4-punktową poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC i brak pogorszenia w skali ADCS-ADL.

Tabela 3

	Pacjenci z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie (%)		
Populacja ITT-LOCF	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, narażenie na lek było podobne do narażenia obserwowanego po podaniu dawki doustnej 12 mg na dobę.

48-tygodniowe badanie kontrolowane 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 stanu funkcjonalnego i zdolności poznawczych. 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 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, zdolność orientacji w otoczeniu, możliwość pozostawania bez opieki. W Tabeli 4 podsumowano wyniki dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta	Rywastygmina plaster 13,3 mg/24 h n = 265		Rywastygmina 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	DLSM	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 stwierdza się z opóźnieniem wynoszącym od 0,5 do 1 godziny. 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 zmianie systemu transdermalnego na nowy, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego będzie szybsze niż jej wydalanie i stężenie w osoczu zacznie 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. Mimo, iż w przypadku plastrów zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu doustnym, narażenie na rywastygminę (C_{max} i AUC) zwiększyło 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 systemów transdermalnych rywastygminy 4,6 mg/24 h, 0,77 dla systemów transdermalnych rywastygminy 9,5 mg/24 h i 0,72 dla systemów transdermalnych rywastygminy 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 po 24 godzinach.

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 plastra 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_{0-24 h}) po zastosowaniu systemu transdermalnego oraz, odpowiednio, 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy 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 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 narażenie na substancję czynną sugeruje zachowanie szczególnej uwagi wobec pacjentów z małą masą ciała w czasie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

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

Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy ani metabolitu NAP226-90 w osoczu pacjentów z chorobą Alzheimera, poza tym, 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 intensywnie metabolizowana z okresem półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynoszącym około 3,4 godziny po usunięciu plastra systemu transdermalnego. Wydalanie było ograniczone tempem 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; powstaje metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz 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 dożylną dawki 0,2 mg i zmniejszył się do 70 l/h po podaniu dożylną dawki 2,7 mg, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy związaną z nasyceniem 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 C^{14} , wydalanie z moczem jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z kałem.

Populacja osób 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.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} i pole AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe u pacjentów z chorobą Alzheimera i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi; nie stwierdzono jednak żadnych różnic w C_{max} i AUC rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po doustnym i miejscowym podaniu wielokrotnych dawek leku myszom, szczurom, królikom, psom i świnkom miniaturowym wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności względem konkretnego narządu. 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 ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były ujemne.

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. Narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe narażeniu 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. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przezskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło. W niektórych innych badaniach toksycznego wpływu na skórę obserwowano łagodne podrażnienie skóry u zwierząt laboratoryjnych, w tym także u osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania łagodnego rumienia skóry pacjentów pod wpływem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego. Rywastygmina podana do oczu królików w badaniu nad podrażnieniami oka powodowała zaczerwienienie i obrzęk spojówek, zmętnienie rogówki i zwężenie źrenic utrzymujące się przez 7 dni. Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po przyklejeniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Matryca zawierająca substancję czynną:

Pierwsza warstwa o właściwościach adhezyjnych

Butylu akrylan,

Metylu metakrylan

Kopolimer styren alfa metylstyren

Adypinian ditridecyłu

Butylohydroksytoluen

Druga warstwa o właściwościach adhezyjnych

2-etyloheksylu akrylan

Butylu akrylan

t-Oktyloakrylamid

Metylu metakrylan

Warstwa zewnętrzna

Poliester o niskiej gęstości

Warstwa zabezpieczająca (usuwalna)

Poli(tereftalan etylenu) pokryty silikonem

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby zapobiec zmniejszeniu przyczepności plastra systemu transdermalnego, w miejscu przyklejenia produktu leczniczego 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

Saszetki z folii wielowarstwowej papier/PA/Aluminium/PAN, w tekturowym pudełku.

Saszetki z folii wielowarstwowej papier/PA/Aluminium/ PAN zabezpieczone przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

W każdej saszetce znajduje się jeden system transdermalny.

Opakowanie zewnętrzne

Saszetki pakowane są tekturowe pudełka.

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 bezpieczny sposób i w miejsce niedostępne i niewidoczne dla dzieci. Wszelkie zużyte i nieużyte systemy transdermalne należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigillata Limited

Suite 23, Park Royal House, 23 Park

RoyalRd, Londyn NW10 7JH

Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃNA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Begusin, 4,6 mg/24 h: pozwolenie nr

Begusin, 9,5 mg/24 h, pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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