

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaldo TDS, 4,6 mg/24 system transdermalny, plaster  
Rivaldo TDS, 9,5 mg/24 system transdermalny, plaster

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 4,6 mg rywastygminy przez 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 5 cm<sup>2</sup> zawiera 9 mg rywastygminy.

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 9,5 mg rywastygminy przez 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 10 cm<sup>2</sup> zawiera 18 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Każdy pojedynczy okrągły plaster jest trzywarstwowym przezskórnym systemem typu matrycowego, składającym się z akrylowej warstwy matrycowej zawierającej substancję czynną, silikonowej warstwy przylegającej, a ponadto poliestrowych warstw zewnętrznych zabezpieczających.

Każdy system transdermalny, plaster, jest oznaczony jako, odpowiednio:

“Rivastigmine 4.6mg/24h”

“Rivastigmine 9.5mg/24h”

## 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 doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych pacjentom z otępieniem, leczenie rywastygminą można rozpoczynać wyłącznie wtedy, gdy pacjent pozostaje pod opieką osoby, która będzie regularnie podawać lek i kontrolować przebieg leczenia.

#### Dawkowanie

System transdermalny, plaster	Zawartość rywastygminy w plastrze	Prędkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> w ciągu 24 h
Rivaldo TDS 4,6 mg/24 h	9 mg	4,6 mg
Rivaldo TDS 9,5 mg/24 h	18 mg	9,5 mg

#### Dawka początkowa

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

### Dawka podtrzymująca

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia i jeśli w opinii lekarza prowadzącego leczenie jest dobrze tolerowane, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, będącej zalecaną skuteczną dawką dobową, której przyjmowanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia.

### Zwiększenie 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 poddawać regularnej ocenie. 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 trzy dni. W przeciwnym razie należy rozpocząć leczenie od stosowania 4,6 mg/24 h.

### Zamiana z leczenia kapsułkami lub roztworem doustnym na system transdermalny, plaster

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), u pacjentów leczonych produktem Rivaldo w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt Rivaldo TDS w postaci systemów transdermalnych w następujący sposób:

- Pacjentowi przyjmującemu rywastygminę w dawce doustnej 3 mg/ dobę można zamienić ją na system transdermalny, plaster w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu rywastygminę w dawce doustnej 6 mg/ dobę można zamienić ją na system transdermalny, plaster w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu rywastygminę w stałej, dobrze tolerowanej dawce doustnej 9 mg/ dobę można zamienić ją na system transdermalny, plaster w dawce 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka doustna 9 mg/ dobę nie jest stabilna i dobrze tolerowana, zaleca się zamianę leczenia na system transdermalny, plaster w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu rywastygminę w dawce doustnej 12 mg/dobę można zamienić ją na system transdermalny, plaster w dawce 9,5 mg/24 h.

Po zamianie postaci leku na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h, 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, by pierwszy plaster nalepić w kolejnym dniu po przyjęciu ostatniej dawki doustnej leku.

### Szczególne populacje pacjentów

- Dzieci i młodzież: brak jest odpowiedniego zastosowania produktu leczniczego Rivaldo TDS 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, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych może być u nich większe.
- Zaburzenia czynności wątroby: Ze względu na zwiększenie ekspozycji w łagodnych lub

umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby, co obserwowano po podaniu postaci doustnych należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od 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. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności nerek: brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Plaster 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 nie narażonym na otarcie przez obcisłą odzież. Nie zaleca się naklejania systemu transdermalnego na udo lub brzuch ze względu na zmniejszoną dostępność biologiczną rywastygminy obserwowaną po naklejeniu systemu transdermalnego na te miejsca.

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

#### **Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania leku:**

- Codziennie, przed nalepieniem 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 na raz (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 promieniowania cieplnego (takich jak nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).
- Plastra nie należy ciąć na kawałki.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu 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 w wypadku zmiany dawkowania. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, wznowiając je należy zastosować 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 plastrów Rivaldo TDS były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji i rzadko prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości przypadków nieprawidłowe użycie produktu

lecniczego 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 Rivaldo TDS w postaci plastrów (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.

#### Utrata 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 Rivaldo TDS systemy transdermalne.

#### Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Rivaldo TDS systemy transdermalne:

- 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 schorzeń, 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 przyklepienia

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepienia 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. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

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

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

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z alergicznym zapaleniem skóry (rozsianym) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

#### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się produktem Rivaldo TDS system transdermalny (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W przypadku 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 populacje 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. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego ustalania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Nie przeprowadzono szczególnych badań z produktem Rivaldo TDS dotyczących interakcji.

Rywastygmina, będąc inhibitorem cholinesterazy, może nasilać działania leków zwiotczających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcylocholino stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować ostrożność przy doborze środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutynina, tolterodyna).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi *torsade de pointes*, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą w postaci doustnej a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy w

postaci doustnej i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwuczkrycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, blokery kanału wapniowego, środki o działaniu inotropowym, leki stosowane w leczeniu duszniczy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, beznodiazepiny i leki przeciwhistaminowe nie było związane ze zmianą kinetyki rywastygminy lub 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**

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy taka sytuacja zachodzi również u ludzi. Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

##### **Karmienie piersią**

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

##### **Płodność**

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Choroba Alzheimera może stopniowo osłabiać zdolności kierowania pojazdami lub zaburzać zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać omdlenia lub majaczenia. W rezultacie rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania plastrów Rivaldo TDS są reakcje skórne w miejscu nałożenia plastra (zazwyczaj łagodne do umiarkowanego zaczerwienienie w miejscu nałożenia plastra). 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 oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (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 alzheimerskiego, leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo i substancją czynną, z produktem Rivaldo TDS systemu transdermalnego przez okres 24-48 tygodni oraz z danych po wprowadzeniu do obrotu.

**Tabela 1**

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

Często	Reakcje w miejscu nalepienia (np. rumień*, świąd*, obrzęk*, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepienia), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, utrata masy ciała
Częstość nieznana	Upadek

\*W 24-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów narodowości japońskiej rumień w miejscu naklejenia plastra, obrzęk w miejscu naklejenia plastra i świąd w miejscu naklejenia plastra zgłaszano jako działania „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, 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 produktu z rywastygminą w postaci kapsułek lub roztworu doustnego, a nie obserwowano ich w badaniach klinicznych z Rywastygminą w postaci systemów transdermalnych: złe samopoczucie, splątanie, nasilone pocenie się (często); wrzody dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); krwotok żołądkowo-jelitowy (bardzo rzadko) oraz pewne przypadki ciężkich wymiotów związane z pęknięciem przelyku (częstość nieznana).

#### **Podrażnienie skóry**

W podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych, reakcje w miejscu naklejenia systemu transdermalnego miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia wyniosła  $\leq 2,3\%$  u pacjentów leczonych produktem leczniczym z rywastygminą w postaci systemów transdermalnych. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia była większa w populacji pacjentów rasy żółtej, wynosząc 4,9% i 8,4% odpowiednio u pacjentów z Chin i Japonii.

W dwóch 24-tygodniowych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, reakcje skórne oceniano podczas każdej wizyty, korzystając ze skali podrażnienia skóry. Podrażnienia skóry występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym z rywastygminą w postaci systemów transdermalnych, miały w większości przypadków nasilenie lekkie lub łagodne. Podrażnienia skóry oceniono jako ciężkie u  $\leq 2,2\%$  pacjentów uczestniczących w tych badaniach oraz u  $\leq 3,7\%$  pacjentów leczonych produktem leczniczym z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego w badaniu z udziałem populacji japońskiej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

## **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 prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po



24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunkę, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększoną 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, drgania pęczkowe mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia tętniczego, omamów lub złego samopoczucia. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego i w rzadkich przypadkach w badaniach klinicznych odnotowano przedawkowanie produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego/błędneho 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 acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie systemy transdermalne Rivaldo TDS i nie nakładać kolejnych systemów transdermalnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

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

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez doustną rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą w postaci doustnej, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego  
Skuteczność produktów z rywastygminą w postaci systemów transdermalnych 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 całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, 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**

<b>Populacja ITT-LOCF</b>	<b>Rywastygmina System transdermalny 9,5mg/24h n = 251</b>	<b>Rywastygmina kapsułki 12 mg/dobę n = 256</b>	<b>Placebo n = 282</b>
<b>ADAS-Cog</b> Średnie wartości wyjściowe ± SD Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD Wartość p w porównaniu z placebo	(n=248) 27,0 ± 10,3 -0,6 ± 6,4 0,005* <sup>1</sup>	(n=253) 27,9 ± 9,4 -0,6 ± 6,2 0,003* <sup>1</sup>	(n=281) 28,6 ± 9,9 1,0 ± 6,8
<b>ADCS-CGIC</b> Średni wynik ± SD Wartość p w porównaniu z placebo	(n=248) 3,9 ± 1,20 0,010* <sup>2</sup>	(n=253) 3,9 ± 1,25 0,009* <sup>2</sup>	(n=278) 4,2 ± 1,26
<b>ADCS-ADL</b> Średnie wartości wyjściowe ± SD Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD Wartość p w porównaniu z placebo	(n=247) 50,1 ± 16,3 -0,1 ± 9,1 0,013* <sup>1</sup>	(n=254) 49,3 ± 15,8 -0,5 ± 9,5 0,039* <sup>1</sup>	(n=281) 49,2 ± 16,0 -2,3 ± 9,4

\* 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

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

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

wskazują na poprawę.

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną odpowiedzią w 24-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo przedstawiono w Tabeli 3. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano *a priori* 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, plaster, 9,5mg/24h n = 251	Rywastygmina, kapsułki, 12 mg/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 w dawce 9,5 mg/24 h, narażenie na lek było podobne do narażenia obserwowanego po podaniu dawki doustnej 12 mg/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 15 cm <sup>2</sup> N=265		rywastygmina 10 cm <sup>2</sup> N=271		DLSM	95%CI	Wartość p
	n	Średnia	n	Średnia			
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
<b>ADCS-IADL</b>								
Tydzień 48.	Wartość wyjściowa	265	27,5	271	25,8			
	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 produktu leczniczego z rywastygminą 15 cm<sup>2</sup> w porównaniu z produktem leczniczym rywastygminą 10 cm<sup>2</sup>.

Wyniki w skali ADCS-IADL: Dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie produktu leczniczego z rywastygminą 15 cm<sup>2</sup> w porównaniu z produktem leczniczym z rywastygminą 10 cm<sup>2</sup>.

N oznacza liczbę pacjentów, u których dokonano oceny w stanie wyjściowym (ostatnia ocena wstępnej, otwartej fazy 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

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

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego z rywastygminą 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 produktu Rivaldo TDS, system transdermalny, przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godzinę. Stężenie maksymalne C<sub>max</sub> osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W wypadku wielokrotnego dawkowania leku (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie plastra na nowy, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego plastra będzie szybsze niż jej wydalanie, po czym stężenie w osoczu zaczyna ponownie się zwiększać, 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, narażenie na rywastygminę (C<sub>max</sub> i AUC) zwiększyło się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 po zwiększeniu dawki z 4,6 mg/24 h do 9,5 mg/24 h. Wskaźnik fluktuacji (ZI), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ((C<sub>max</sub>-C<sub>min</sub>)/C<sub>avg</sub>) wyniósł 0,58 dla systemu transdermalnego z rywastygminą w dawce 4,6 mg/24 h i 0,77 dla systemu transdermalnego w dawce 9,5 mg/24 h, co świadczy o dużo mniejszych wahaniami pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku (ZI=3,96 (6 mg/dobę) oraz 4,15 (12 mg/ dobę)).

Dawka rywastygminy uwalniana z systemu transdermalnego przez 24 godziny (mg/24 h) nie może być bezpośrednio przyrównana do ilości (mg) rywastygminy zawartej w kapsułce w odniesieniu do stężenia w osoczu uzyskiwanego 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 nalepieniu plastra 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 ( $AUC_{\infty}$ ) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy plaster nalepiano na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia, a około 20-30% mniejsze, gdy był nalepiany na skórę brzucha lub uda.

Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy lub metabolitu NAP226-90 w osoczu pacjentów z chorobą Alzheimera, z wyjątkiem sytuacji, gdy 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 eliminacji w osoczu wynoszącym około 3,4 godziny po zdjęciu 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, 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 nasyceniem jej wydalania.

Stosunek  $AUC_{\infty}$  metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po nalepieniu 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 nalepieniu 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 nalepieniu systemu transdermalnego. Po doustnym

podaniu rywastygminy znakowanej C<sub>14</sub>, wydalanie z moczem jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane 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.

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na ekspozycję na działanie rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych produktem z rywastygminą w postaci systemów transdermalnych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem produktu z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu doustnym, stężenie C<sub>max</sub> 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 podaniu pojedynczej dawki doustnej 3 mg lub 6 mg, średni klirens rywastygminy był o około 46-63% mniejszy u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (n=10, wynik 5-12 w skali Child-Pugh, potwierdzony biopsją) niż u osób zdrowych (n=10).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem produktu z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Analiza populacyjna wykazała, że klirens kreatyniny nie miał wyraźnego wpływu na stężenia rywastygminy lub jej metabolitu w stanie stacjonarnym. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### 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<sub>4</sub> razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderkowego *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 przy 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. W badaniach z rywastygminą w postaci doustnej, podawaną samcom i samicom szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przeskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło i uważa się, że nie ma działania uczulającego. W 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 pacjentów pod wpływem produktu z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Warstwa zawierająca substancje czynną

Warstwa przylegająca akrylowa

Butylu metakrylanu i metylu metakrylanu kopolimer

#### Warstwa przylegająca

Warstwa przylegająca silikonowa

#### Warstwy zewnętrzne

Poliester

Poliester pokryty fluorem

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Aby uniknąć zmniejszenia przyczepności plastra nie należy stosować na skórę w miejscu jego nalepiania żadnych kremów, balsamów ani pudrów.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać plaster w saszetce aż do momentu użycia.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Saszetka z folii wielowarstwowej papier/PET/Aluminium/PAN w pudełku tekturowym.

Produkt leczniczy występuje w opakowaniach zawierających 7, 10, 30, 60 lub 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Zużyte plastry należy złożyć na pół powierzchnią przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić w miejsce niedostępne i niewidoczne dla dzieci. Wszelkie zużyte i niezużyte systemy transdermalne należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

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

Adamed Sp. z o.o.  
Pieńków 149  
05-152 Czosnów  
Polska

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

Pozwolenie nr: 21216, 21217

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-05-24

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

2013-05-24