

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Rywastygmina Aurovitas**, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster

**Rywastygmina Aurovitas**, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rywastygmina Aurovitas, 4,6 mg/24 h: z każdego systemu transdermalnego, plastra w okresie 24 godzin uwalnia się 4,6 mg rywastygminy. Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 5 cm<sup>2</sup> zawiera 9 mg rywastygminy.

Rywastygmina Aurovitas, 9,5 mg/24 h: z każdego systemu transdermalnego, plastra w okresie 24 godzin uwalnia się 9,5 mg rywastygminy. Każdy system transdermalny, plaster 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 system transdermalny, plaster jest przezskórnym trójwarstwowym systemem transdermalnym typu matrycowego o okrągłym kształcie, składającym się z akrylowej matrycy zawierającej substancję czynną, silikonowej warstwy przylegającej oraz prostokątnej warstwy zabezpieczającej.

Na plastrze znajduje się następujący napis, odpowiednio:

„Rywastygmina Aurovitas” i „4.6 mg/24 h”

lub

„Rywastygmina Aurovitas” i „9.5 mg/24 h”.

### 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, jeśli pacjent posiada opiekuna, który może podawać produkt leczniczy i kontrolować przebieg leczenia.

## Dawkowanie

<b>Systemy transdermalne, plastry</b>	<b>Szybkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> na 24 h</b>
Rywastygmina Aurovitas, 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rywastygmina Aurovitas, 9,5 mg/24 h	9,5 mg

### Dawka początkowa

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

### Dawka podtrzymująca

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia, jeśli jest ono dobrze tolerowane w ocenie lekarza prowadzącego, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, będącej zalecaną, skuteczną dawką dobową produktu, 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.

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 produktu system transdermalny, plaster, jeśli przerwa w stosowaniu produktu leczniczego trwała nie dłużej niż kilka dni. W przeciwnym razie należy ponownie rozpocząć leczenie od dawki 4,6 mg/24 h.

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

Ze względu na porównywalny całkowity wpływ rywastygminy na organizm po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych, plastry (patrz punkt 5.2), pacjentom stosującym rywastygminę w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie podając produkt Rywastygmina Aurovitas w postaci systemów transdermalnych, plastry według następującego schematu postępowania:

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

Po zamianie na dawkę 4,6 mg/24 h rywastygminę w postaci systemu transdermalnego, plaster, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, co stanowi zalecaną skuteczną dawkę produktu leczniczego.

Zaleca się by pierwszy system transdermalny, plaster nalepić w kolejnym dniu, po przyjęciu ostatniej dawki doustnej produktu.

### Szczególne populacje pacjentów

- *Dzieci i młodzież:*  
Brak jest odpowiedniego zastosowania produktu Rywastygmina Aurovitas u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat 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 na lek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami 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: nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Systemy transdermalne, plastry 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, plastra na udo lub brzuch ze względu na zmniejszoną dostępność biologiczną rywastygminy obserwowaną po nałożeniu systemu transdermalnego, plastra na te miejsca.

Nie należy nalepiać systemu transdermalnego, plastra na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub rozciętą. Należy unikać ponownego przyklejania systemu transdermalnego, 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**

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

Występowanie w przeszłości miejscowych reakcji skórnych świadczących o alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry po zastosowaniu rywastygminy, system transdermalny, plaster (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 przypadku zmiany dawkowania. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy je wznowić stosując 4,6 mg/24 h.

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem  
Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu Rywastygmina Aurovitas, system transdermalny, plaster 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 produktu leczniczego Rywastygmina Aurovitas, system transdermalny, plaster (patrz punkt 4.2).

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka zależą od zastosowanej dawki 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 rozpoczęcia leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć ciężkie następstwa.

##### Zmniejszenie masy ciała

Podczas przyjmowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, u pacjentów z chorobą Alzheimer'a może dojść do zmniejszenia masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta w czasie leczenia produktem Rywastygmina Aurovitas, system transdermalny, plaster.

##### Bradykardia

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Należy zachować ostrożność u pacjentów z większym ryzykiem rozwoju częstoskurczu typu torsade de pointes; na przykład, z niewyrównaną niewydolnością serca, ostatnio przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezmemii, lub jednocześnie stosujących leki, zwiększające ryzyko przedłużenia odstępu QT i (lub) wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes (patrz punkt 4.5 i 4.8).

##### Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Rywastygmina Aurovitas, system transdermalny, plaster:

- 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 dolegliwości.
- pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

##### Reakcje skórne w miejscu przyklepienia

Po zastosowaniu produktu Rywastygmina Aurovitas, system transdermalny, plaster 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 zastosowanie rywastygminy, system transdermalny, plaster może prowadzić do wystąpienia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Lekarz powinien rozważyć możliwość wystąpienia alergicznego zapalenia skóry, jeśli w miejscu nalepienia reakcje rozprzestrzeniają się poza obszar plastra, jeśli występują objawy bardziej intensywnej miejscowej reakcji (np. nasilony rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli objawy znacząco nie ustępują w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra. W takich przypadkach leczenie rywastygminą należy przerwać (patrz punkt 4.3).

U pacjentów, u których w miejscu nalepienia plastra rozwijają się reakcje przypominające alergiczne zapalenie skóry spowodowane przez system transdermalny, plaster, a którzy wciąż powinni być leczeni rywastygminą, należy zastosować doustne postaci rywastygminy po uzyskaniu negatywnych wyników testów alergicznych na tę substancję i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plasterkami zawierającymi rywastygminę, nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci farmaceutycznej.

Po wprowadzeniu rywastygminy do obrotu, rzadko raportowano przypadki występowania u pacjentów alergicznego zapalenia skóry (rozsianego), po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przez skórę). W takich przypadkach leczenie rywastygminą należy przerwać (patrz część 4.3).

#### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się produktem Rywastygmina Aurovitas, system transdermalny, plaster (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 plasterem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

#### Szczególne grupy pacjentów:

- Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 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 szczegółowych badań dotyczących interakcji rywastygminy, podawanej w postaci systemów transdermalnych, plastry.

Jako inhibitor cholinoesterazy, rywastygmina może nasilać działania leków zmiotczających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcylinylocholiny stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować

ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia rywastygminą, jeśli to konieczne.

Ze względu na działania farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie leków przeciwcholinergicznym (np. oksybutynina, tolterodyna).

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

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

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą podawaną doustnie a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Stosowanie rywastygminy w postaci doustnej 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, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, antagoniści wapnia, środki o działaniu inotropowym, leki stosowane w leczeniu dusznicy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, beznodiazepiny i leki przeciwhistaminowe nie wpływało na zmianę kinetyki rywastygminy lub zwiększone ryzyko 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 powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługiwanie maszyn. Ponadto, rywastygmina może powodować 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 mechanicznych i obsługiwanie maszyn, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania rywastygminy w postaci systemu transdermalnego, plastra, 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 ( $\geq 1/1\ 000$  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 1670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego, leczonych w ramach randomizowanego badania kontrolowanego placebo, z podwójnie ślepą próbą, produktem kontrolnym oraz rywastygminą, system transdermalny, plaster, trwającego 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	Anoreksja, zmniejszony apetyt
Częstość nieznana	Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Lęk, depresja, majaczenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne
<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 nalepiania (np. rumień*, świąd*, obrzęk*, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepiania), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, zmniejszenie masy ciała
Częstość nieznana	Upadki

\*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 większe dawki niż 9,5 mg/24 h, bezsenność, i niewydolność serca obserwowano częściej, niż po zastosowaniu 9,5 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu systemów transdermalnych, plastry 9,5 mg/24 h niż po placebo.

Następujące działania niepożądane były obserwowane wyłącznie po podaniu rywastygminy w postaci kapsułek lub roztworu doustnego, a nie obserwowano ich w badaniach klinicznych z rywastygminą, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster: 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 przełyku (częstość nieznana).

#### **Podrażnienie skóry**

W kontrolowanych badaniach klinicznych, z podwójnie ślełą próbą 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 rywastygminą w postaci systemów transdermalnych, plastrów. 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, badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z podwójnie ślełą próbą, reakcje skórne oceniano podczas każdej wizyty, korzystając ze skali podrażnienia skóry. Podrażnienia skóry występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym rywastygminą, systemy transdermalne, 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 rywastygmina, systemy transdermalne 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, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem rywastygminy w postaci doustnej i 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 w tym ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunkę, bradykardię, skurcz oskrzeli i zwiększoną ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne wydzielanie śliny.

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 rywastygminy, system transdermalny, plaster, do obrotu i rzadko 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, plastry Rywastygmina Aurovitas i nie nakładać kolejnych systemów transdermalnych, plastrów 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, inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03

Rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, w wyniku spowalniania procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych przebiegających z pośrednictwem cholinergicznym u pacjentów z otępieniem towarzyszącym chorobie Alzheimera.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do docelowych enzymów, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn rywastygmina podana 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 początkowej po około 9 godzinach od chwili wystąpienia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym przez podawaną doustnie rywastygminę 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 alzheimerskiego*

Skuteczność rywastygminy, system transdermalny, plaster, u pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego wykazano w 24-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu głównym z podwójnie ślepą próbą i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą.

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

Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym placebo uzyskali wynik z przedziału 10 – 20 w badaniu MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*). Skuteczność produktu 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, w tym utrzymywaniu higieny osobistej, jedzeniu, ubieraniu się, udziału w obowiązkach domowych, takich jak robienie zakupów, orientacja w terenie, w tym także udział pacjentów w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania przy zastosowaniu 3 narzędzi oceny zestawiono w tabeli 2.

**Tabela 2**

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

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* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>			
Średni wynik ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Wartość p w porównaniu z placebo	0,010* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>			
Średnie wartości 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* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* 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 poprawą 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**

Populacja ITT-LOCF	Pacjenci z klinicznie istotną poprawą po leczeniu (%)		
	Rywastygmina, system transdermalny, plaster 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina, kapsułki, 12 mg/dobę n = 256	Placebo n = 282
Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali ADAS-Cog przy braku pogorszenia w skali ADCS-CGIC i ADCS ADL	17,4	19,0	10,5
Wartość p w porównaniu z placebo	0,0037*	0,004*	

\*p<0,05 w porównaniu z placebo

Jak wynika z modelu kompartmentowego, po zastosowaniu systemu transdermalnego, plastra, 9,5 mg/24 h, narażenie na produkt było podobne do narażenia obserwowanego po podaniu dawki doustnej 12 mg/dobę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z produktu system transdermalny, plaster następuje powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5 - 1 godzinę. Stężenie maksymalne  $C_{max}$  występuje po 10 - 16 godzinach. Po wystąpieniu 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, plaster na nowy, stężenie rywastygminy w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego, plastra będzie szybsze niż jej wydalanie, po czym stężenie w osoczu zaczyna ponownie zwiększać się osiągając kolejny szczyt po około 8 godzinach. W stanie stacjonarnym najmniejsze stężenia stanowią około 50% stężeń maksymalnych, w przeciwieństwie do podania doustnego, gdy pomiędzy kolejnymi dawkami stężenia zmniejszają się praktycznie do zera. Mimo, iż w przypadku plastrów zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu doustnym, całkowity wpływ rywastygminy na organizm ( $C_{max}$  i AUC) zwiększył się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 po zwiększeniu dawki z 4,6 mg/24 h do 9,5 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 produktu rywastygmina, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster i 0,77 dla produktu rywastygmina 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster, co świadczy o dużo mniejszych wahaniami pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią produktu leczniczego (FI=3,96 (6 mg/dobę) oraz 4,15 (12 mg/dobę)).

Dawka rywastygminy uwalniana z systemu transdermalnego, plaster przez 24 godziny (mg/24 h) nie może być bezpośrednio porównana z ilością (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<sub>0-24h</sub>) po nalepieniu systemu transdermalnego, 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<sub>0-24h</sub>) po zastosowaniu systemu transdermalnego, plastra oraz odpowiednio 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy całkowitym wpływem substancji czynnej na organizm 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 całkowity wpływ substancji czynnej na organizm sugeruje zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z małą masą ciała w czasie zwiększania dawki produktu (patrz punkt 4.4).

Pole pod krzywą (AUC<sub>∞</sub>) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy system transdermalny, plaster nalepiano na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było ono o 20 – 30% mniejsze niż wówczas, gdy plaster 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 w drugim dniu leczenia produktem system transdermalny, plaster 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; okres półtrwania eliminacji w osoczu wynosi około 3,4 godziny po zdjęciu systemu transdermalnego, plastra. Wydalanie było ograniczone tempem wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższy  $t_{1/2}$  po zastosowaniu systemu transdermalnego, plastra (3,4 h) niż po podaniu doustnym lub dożylnym (1,4 do 1,7 h). Metabolizm zachodzi głównie w wyniku hydrolizy z udziałem cholinoesterazy, tworząc metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinoesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają 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 pola pod krzywą  $AUC_{\infty}$  metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po nalepieniu systemu transdermalnego, plastra 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, plastra 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 jest główną drogą eliminacji po nalepieniu systemu transdermalnego, plastra. 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. 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 całkowity wpływ rywastygminy na organizm u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych produktem rywastygmina, system transdermalny, plaster.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań rywastygminy, system transdermalny, plaster 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 lekkimi 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 rywastygminy, system transdermalny, plaster 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 rywastygminy myszom, szczurom, królikom, psom i świnkom miniaturowym wykazały tylko wpływ związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano objawów dotyczących toksyczności konkretnych narządów. Podawanie dawek doustnie i miejscowo 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 dawki produktu  $10^4$  razy większe niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były ujemne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach rywastygminy podawanej doustnie i miejscowo myszom oraz w badaniu po doustnym podaniu leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie substancji po maksymalnych tolerowanych dawkach. Całkowity wpływ rywastygminy i jej metabolitów na organizm był w przybliżeniu równy całkowitemu wpływowi na organizm człowieka po podaniu największych dawek rywastygminy w kapsułkach i w postaci systemów transdermalnych, plastry.

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 szczegółowych badań z przeskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne, plastry z rywastygminą nie powodowały objawów toksycznych w reakcji na światło i uważa się, że nie mają działania uczulającego. W innych badaniach toksyczności na skórze obserwowano łagodne podrażnienie skóry zwierząt laboratoryjnych, w tym także osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość powstania łagodnego rumienia skóry u pacjentów po stosowaniu rywastygminy, system transdermalny, plaster.

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 substancję 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 zapobiec zmniejszeniu przyczepności systemu transdermalnego, plastra w miejscu jego nalepienia, nie należy stosować 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.  
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny, plaster w saszetce.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

### Opakowanie bezpośrednie

Rywastygmina Aurovitas, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster

lub

Rywastygmina Aurovitas, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster

Każdy system transdermalny, plaster jest pakowany w uszczelniane na gorąco saszetki wykonane z papieru/ poli(tereftalanu etylenu) (PET)/aluminium/poliakrylonitrylu (PAN) wielokrotnie laminowanego.

Każda saszetka zawiera jeden system transdermalny, plaster.

### Opakowanie zewnętrzne

Saszetki są pakowane w pudełko tekturowe.

Opakowania zawierające 7, 10, 30, 60 lub 90 saszetek oraz opakowania zbiorcze zawierające 60 (2x 30) lub 90 (3x 30) saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte systemy transdermalne, plastry należy złożyć na pół powierzchnią przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić, w miejsce niewidoczne i niedostępne dla dzieci. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

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

**Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.**  
ul. Sokratesa 13D lok. 27  
01-909 Warszawa  
Polska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Rywastygmina Aurovitas, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster: 21236

Rywastygmina Aurovitas, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster: 21237

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

Rywastygmina Aurovitas, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.05.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

Rywastygmina Aurovitas, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.05.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

16.09.2020