

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine Teva, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rivastigmine Teva, 4,6 mg/24 h system transdermalny, plaster

Każdy system transdermalny, plaster uwalnia 4,6 mg rywastygminy w ciągu 24 godzin

Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

System transdermalny, okrągły trzy-warstwowy plaster typu matrycowego składający się z zewnętrznej folii zabezpieczającej, warstwy podłoża leku (akrylowej) zawierającej substancję czynną, warstwy przylepnej (silikonowej) oraz prostokątnej warstwy ochronnej.

Powierzchnia zewnętrzna folii zabezpieczającej jest przezroczysta, koloru białego i znajduje się na niej napis w kolorze czarnym;

- Rivastigmine 4,6 mg/24 h

4. SZCZEGÓLNE 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 lek i kontrolować przebieg leczenia.

Dawkowanie

System transdermalny, plaster	Prędkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> / 24 godz.
Rivastigmine Teva 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmine Teva 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmine Teva 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Dawka początkowa

Leczenie rozpoczyna się od stosowania 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, 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 leczenia kapsułkami lub roztworem doustnym na system transdermalny, plaster

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych, plastrów (patrz punkt 5.2), pacjentom leczonym rywastygminą w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt Rivastigmine Teva w postaci systemów transdermalnych, plastrów 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, 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 rywastygminy w postaci systemu transdermalnego, plastra jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej 4 tygodnie leczenia, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, która jest zalecaną skuteczną dawką leku.

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

Szczególne grupy pacjentów:

- Dzieci i młodzież: brak jest odpowiedniego zastosowania Rivastigmine Teva 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

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 naklejać systemu transdermalnego, plastra na udo lub brzuch, ze względu na mniejszą biodostępność rywastagminy zaobserwowaną podczas stosowania plastrów na tych częściach ciała.

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

System transdermalny, plaster należy mocno docisnąć dłońią do skóry, aż do chwili gdy krawędzie plastra będą dobrze przylegały do skóry. Systemy transdermalne, plastry nie przeszkadzają w wykonywaniu codziennych czynności, można je nosić również podczas kąpieli i przy upalnej pogodzie.

System transdermalny, plaster należy wymienić na nowy po 24 godzinach. Jednocześnie należy stosować tylko jeden system transdermalny, plaster (patrz punkt 4.9). Plastra nie należy przecinać na mniejsze kawałki. Pacjentom i ich opiekunom należy zapewnić odpowiednie instrukcje.

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 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 i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 4,6 mg/24h.

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem

Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu plastrów z rywastygminą były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji i rzadko prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości przypadków nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu polegały na nałożeniu nowego plastra bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu wielu plastrów jednocześnie. Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania leku Rivastigmine Teva 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 szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania 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

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała podczas stosowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy. W czasie leczenia lekiem Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster należy kontrolować masę ciała pacjenta.

Bradykardia

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka w występowaniu torsade de pointes, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Należy zachować ostrożność u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia torsade de pointes; na przykład tych z niewyrównaną niewydolnością serca, świeżym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmią, predyspozycją do hipokaliemii lub hipomagnezemią lub jednoczesnego stosowania z lekami, które wywołują wydłużenie odstępu QT i / lub torsade de pointes (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność podczas stosowania Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster:

- u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).
- u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń, ponieważ rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego.
- u pacjentów, u których istnieją predyspozycje niedrożności dróg moczowych i napadów drgawkowych, ponieważ leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać te schorzenia.
- u pacjentów z astmą oskrzelową 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 rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją

oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

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

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

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy zachować ostrożność i unikać kontaktu leku z oczami po aplikacji plastra Rivastigmine Teva (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 mniejszą 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
- Pacjenci z zaburzeniami 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

Brak szczegółowych badań dotyczących interakcji systemu transdermalnego, plastra z zawartością rywastygminy.

Rywastygmina, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwy efekt addytywny, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutyniny, tolterodyny).

Działania niepożądane addytywne skutkujące bradykardią (która prowadzi do omdlenia) odnotowano w przypadku łącznego stosowania różnych beta-blokerów (w tym atenololu) i rywastygminy. Podejrzewa się, iż beta-blokery układu sercowo-naczyniowego są największym czynnikiem ryzyka, ale istnieją również doniesienia o pacjentach przyjmujących inne beta-blokery. Dlatego należy zachować ostrożność łącznego stosowania rywastygminy z beta-blokerami, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego,

glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Bradykardia stanowi czynnik ryzyka w występowaniu torsade de pointes, łączne stosowanie rywastygminy z lekami wywołującymi torsade de pointes, takimi jak: środki przeciwpsychotyczne tj. niektóre fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cyzapryd, citalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksifloksacyna należy zachować ostrożność oraz kliniczne monitorowanie (EKG) może być wymagane.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie doustne rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Jednoczesne stosowanie rywastygminy i powszechnie przepisywanych produktów leczniczych, takich jak środki zobjętniające, leki przeciwwymiotne, leki przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, leki blokujące kanał wapniowy, środki o działaniu inotropowym, leki stosowane w leczeniu dusznicy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, benzodiazepiny i leki przeciwhistaminowe, nie wiązało się ze zmianą właściwości kinetycznych 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 przenikają do łożyska. Nie wiadomo czy ma to miejsce również u ludzi.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie powinno się 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 zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność lub zdolność reprodukcji u szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane w Tabeli 1 zestawiono z podziałem na narządy i układy (wg MedDRA), zgodnie z częstością występowania. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); 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 alzheimerowskiego, leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo i substancją czynną, z systemem transdermalnym zawierającym rywastygminę przez okres 24-48 tygodni oraz z danych po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i żywieniowe	
Często:	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często:	Agresja
Nieznana:	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary nocne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często:	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko:	Objawy pozapiramidowe
Nieznana:	Pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona, napad padaczkowy, drżenie, senność
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Bradykardia
Nieznana:	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana:	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, wymioty, biegunka, dyspepsja i bóle brzucha
Niezbyt często:	Choroba wrzodowa żołądka
Nieznana:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana:	Zapalenie wątroby, zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka
Nieznana:	Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherzyki, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Reakcje skórne w miejscu podania (np. rumień* w miejscu podania,

Rzadko:	świąd* w miejscu podania, obrzęk* w miejscu podania, zapalenie skóry w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania), stany asteniczne (np. zmęczenie, astenia), gorączka, zmniejszenie masy ciała Upadek
---------	---

*W 24-tygodniowym kontrolowanym badaniu u pacjentów japońskich, rumień w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania i świąd w miejscu podania były zgłaszane jako "bardzo często".

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 zawierających rywastygminę 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 w postaci systemu transdermalnego: 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 kontrolowanych badaniach klinicznych podwójnie ślepej próby, odczyny w miejscu podania były w większości łagodne do umiarkowanych. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu podania prowadzących do przerwania leczenia była $\leq 2.3\%$ u pacjentów leczonych z rywastygminą w postaci plastrów transdermalnych. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu podania prowadzących do przerwania leczenia był wyższy w populacji azjatyckiej z 4,9% i 8,4% w populacji chińskiej i japońskiej odpowiednio.

W dwóch 24 tygodniowych badaniach klinicznych podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, reakcje skórne były badane podczas każdej wizyty za pomocą skali oceniającej podrażnienia skóry. Gdy obserwuje się u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci plastrów transdermalnych, podrażnienie skóry było głównie niewielkie lub łagodnym nasileniu. To zostało ocenione jako ciężkie u $\leq 2.2\%$ pacjentów w tych badaniach, w $\leq 3.7\%$ pacjentów leczonych rywastygminą w postaci plastrów transdermalnych w japońskim badaniu.

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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznymi 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 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 9 godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiastowe usunięcie wszystkich systemów transdermalnych, plastrów zawierających rywastygminę i nie stosowaniu systemów transdermalnych, plastrów z rywastygminą przez kolejne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. Jeśli wystąpią inne działania niepożądane, 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 stanu klinicznego pacjenta. Nie zaleca się stosowania skopolaminy, jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, leki przeciw otępieniu, inhibitory cholinoesterazy, 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.

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 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, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność systemu transdermalnego z rywastygminą u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu głównym z podwójnie ślepą próbą i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym 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

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

* p≤0,05 w porównaniu z placebo

ITT (ang. Intent-To-Treat) wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward) ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

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

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

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną odpowiedzią w 24 tygodniowym badaniu przedstawiono w Tabeli 4. 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

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

*p<0,05 w porównaniu z placebo

Jak wynika z modelu kompartmentowego, po zastosowaniu systemów transdermalnych 9,5 mg/24 h, narażenie na lek było podobne do narażenia obserwowanego po podaniu dawki doustnej 12 mg/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			Rivastigmine, plaster 15 cm ² (n= 265)		Rivastigmine, plaster 10 cm ² (n= 271)		Rivastigmine, plaster 15 cm ²		Rivastigmine, plaster 10 cm ²	
			n	Średnia	n	Średnia	DLSM	95%CI	Wartość p	
ADAS-Cog										
LOCF		Wartość wyjściowa	264	34,4	268	34,9				
	DB - tydzień 48	Wartość	264	38,5	268	39,7				
		Zmiana	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2.1,0.5)	0,227	
ADCS-IADL										
LOCF	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 cm² w porównaniu z produktem leczniczym z rywastygminą 10 cm². Wyniki w skali

ADCS-IADL: Dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie produktu leczniczego z rywastygminą 15 cm² w porównaniu z produktem leczniczym z rywastygminą 10 cm².

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

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

* p<0,05

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z systemu transdermalnego, plastra przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godziny. Stężenie maksymalne C_{max} osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie systemu transdermalnego, plaster na nowy, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego, plaster 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, ekspozycja na rywastygminę (C_{max} i AUC) zwiększyła się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 i 4,9 po zwiększeniu dawki z 4,6 mg/24 h do 9,5 mg/24 h oraz 13.3 mg/24h, odpowiednio. Wskaźnik fluktuacji (FI), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}) wyniósł 0,58 dla systemu transdermalnego, plaster zawierającego 4,6mg/24h rywastygminy i 0,77 dla plastrów zawierających 9,5 mg/24 rywastygminy i 0,72 dla plastrów transdermalnych zawierających 13.3 mg/24 h rywastygminy, co świadczy o dużo mniejszych wahaniami pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku (FI=3,96 (6 mg/dobę) oraz 4,15 (12 mg/dobę)).

Dawka rywastygminy uwalniana z systemu transdermalnego, plaster 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 naklejeniu systemu transdermalnego, plaster 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, plaster 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).

Ekspozycja (AUC_{∞}) na rywastygminę (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy system transdermalny, plaster umieszczano na skórze górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było ono o około 20-30% mniejsze niż wówczas, 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, plaster były większe niż w pierwszym dniu.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana z okresem półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynoszącym około 3,4 godziny po zdjęciu systemu transdermalnego, plaster. 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 badań *in vitro*, nie oczekuje się interakcji farmakokinetycznych z lekami metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromu: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Na podstawie dowodów z badań na zwierzętach, główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity plazmowy klirens rywastygminy wynosił około 130 l/h po dożylnych dawce 0,2 mg i zmniejszał się do 70 l/h po 2,7 mg dawki dożylnych, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy z powodu nasycenia jej eliminacji.

Stosunek AUC_{∞} metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po zastosowaniu systemu Transdermalnego, plaster 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, plaster 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, plaster. Po doustnym podaniu rywastygminy znakowanej C14, wydalanie z moczem jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z kałem.

Analiza farmakokinetyki populacji wykazała, że nikotyna zwiększa klirens doustnie przyjmowanej rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n = 75 palaczy i 549 niepalących) po przyjmowaniu dawek w postaci doustnej do maksymalnie 12 mg / dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na ekspozycję na działanie rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych rywastygminą podawaną transdermalnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego, plastru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a pole AUC rywastygminy było ponad dwukrotnie większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych. Po 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 rywastygminy w plastrach 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 wielokrotnym podaniu doustnym i miejscowym, wykonane na myszach, szczurach, królikach, psach oraz świnkach miniaturowych wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach dawek doustnych i miejscowych na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit NAP226-90 również nie wykazuje potencjału 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, plastrów.

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 przezskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne, plastry z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło i uważa się, że nie mają 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 systemu transdermalnego, plastra z rywastygminą.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/śluzówki 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

Czarny tusz

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby nie naruszyć właściwości powierzchni samoprzylepnej systemu transdermalnego, plastra, w miejscu wybranym do jego naklejenia nie należy stosować żadnych kremów, emulsji ani pudru.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać system transdermalny, plaster w saszetce do chwili użycia.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie

Lek Rivastigmine Teva 4,6 mg/24 h system transdermalny, plaster jest pakowany w osobną zgrzewaną saszetkę zabezpieczoną przed dostępem dzieci, wykonaną z folii wielowarstwowej składającej się z następujących warstw: papier/politereftalan etylenu (PET) /aluminium / poliakrylonitryl (PAN).

Jedna saszetka zawiera jeden plaster transdermalny.

Opakowanie zewnętrzne

Saszetki pakowane są w pudełko tekturowe.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. **NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
21378
9. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
2013-08-08
10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**
lipiec 2016