

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 4,6 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy.

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

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 9,5 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

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

Każdy okrągły system transdermalny składa się z warstwy zabezpieczającej koloru brzoskwiowego, z losowo umieszczonym, brązowym nadrukiem „Rivamylan 4,6 mg / 24 h”, matrycowej warstwy zawierającej produkt leczniczy, półprzezroczystej stykającej się ze skórą warstwy przylepnej i przezroczystej lub lekko mętnej warstwy uwalniającej, o większym niż pozostałe warstwy rozmiarze, która ma nacięcia oraz dołeczki otaczające plaster. Każdy plaster posiada również bezbarwny lub lekko mętny podkład.

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

Każdy okrągły system transdermalny składa się z warstwy zabezpieczającej koloru brzoskwiowego, z losowo umieszczonym, brązowym nadrukiem „Rivamylan 9,5 mg / 24 h”, matrycowej warstwy zawierającej produkt leczniczy, półprzezroczystej stykającej się ze skórą warstwy przylepnej i przezroczystej lub lekko mętnej warstwy uwalniającej, o większym niż pozostałe warstwy rozmiarze, która ma nacięcia oraz dołeczki otaczające plaster. Każdy plaster posiada również bezbarwny lub lekko mętny podkład.

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. Rozpoznanie 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	Prędkość uwalniania rywastygminy in vivo na 24 h
Rivamylan 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivamylan 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rywastygmina w postaci produktu 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

* Dawki 13,3 mg/24 godziny nie można uzyskać za pomocą tego produktu. W przypadku konieczności użycia takiej dawki, należy korzystać z innych produktów leczniczych zawierających rywastygminę, dostępnych w postaci transdermalnej w dawce 13,3 mg/24 h.

Dawka początkowa

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

Dawka podtrzymująca

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

Zwiększanie dawki

Dawka 9,5 mg/24 godziny, to zalecana dobową dawkę skuteczną, która powinna być kontynuowana tak długo, jak długo pacjent nadal wykazuje korzyść terapeutyczną. Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana i tylko po co najmniej sześciu miesiącach stosowania dawki 9,5 mg/24 godziny, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/24 godziny u pacjentów, którzy wykazują znaczące pogorszenie funkcji poznawczych (na przykład spadek MMSE i (lub) pogorszenie stanu funkcjonalnego (na podstawie oceny lekarza) pomimo stosowania dawki dobowej 9,5 mg/24 godziny (patrz punkt 5.1).

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

Leczenie należy również 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 na system transdermalny

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), pacjentom leczonym rywastygminą w postaci kapsułek można zamienić leczenie na produkt Rivamylan w postaci systemów transdermalnych według następującego schematu postępowania:

- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 3 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.

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

Po zamianie na dawkę 4,6 mg/24 h rywastygminy w postaci systemu transdermalnego, 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 leku.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież: rywastygmina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży..

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: należy zachować szczególną ostrożność zwiększając dawkę leku u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg 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 do umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby, obserwowane po podaniu dawek doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej zależnych od dawki działań niepożądanych. Nie badano pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. U tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność przy dostosowywaniu dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

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

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

Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania 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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki, zwłaszcza w przypadku zmiany dawkowania. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy je wznowić stosując dawkę 4,6 mg/24 h.

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu prowadzące do przedawkowania

Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci plastrów 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 Rivamylan w postaci plastrów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Utrata masy ciała

Podczas przyjmowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, u pacjentów z chorobą Alzheimera może dojść do utraty masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta w czasie leczenia produktem Rivamylan system transdermalny.

Bradykardia

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes; na przykład u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezemii bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu torsade de pointes (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Rivamylan systemy transdermalne:

- pacjentom z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8);
- pacjentom z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub pacjentom ze skłonnościami do tych schorzeń, ponieważ rywastygmina może nasilać wydzielanie soku żołądkowego (patrz punkt 4.8);
- pacjentom ze skłonnościami do występowania niedrożności dróg moczowych i napadów drgawkowych, ponieważ leki cholinomimetyczne mogą wywoływać lub nasilać te choroby;
- pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Reakcje skórne w miejscu przyklepiania

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

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

Pacjentom 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 zalecić rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki (rozległego) alergicznego zapalenia skóry 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 unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się produktem Rivamylan system transdermalny (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z plastrem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Szczególne populacje pacjentów:

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe (patrz punkt 4.2). Należy ostrożnie zwiększać dawkę u tych pacjentów i monitorować ich celem wykrycia działań niepożądanych (np. nadmiernych nudności lub wymiotów), a jeśli takie działania niepożądane wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.

Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dostosowania dawki w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność w trakcie dostosowywania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań z rywastygminą w postaci systemów transdermalnych dotyczących interakcji.

Jako inhibitor cholinesterazy rywastygmina może nasilać działania leków zwiotczających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcynylocholino stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć modyfikację dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

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

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (co może prowadzić do omdleń) obserwowano w przypadku łącznego stosowania różnych beta-adrenolityków (w tym atenololu) oraz rywastygminy. Uważa się, że beta-blokery działające na układ sercowo-naczyniowy powodują największe ryzyko, ale obserwowano zgłoszenia u pacjentów przyjmujących inne beta-adrenolityki. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rywastygminy z beta-blokerami, a także innymi substancjami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka występowania zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, dlatego stosowanie rywastygminy jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zaburzenia rytmu typu torsade de pointes, takimi jak środki przeciwpsychotyczne np. niektóre fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cyzapryd, citalopram, difemanil, erytromycyna i.v., halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności, a monitorowanie kliniczne (EKG) może być również konieczne.

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

doustnej i digoksyny nie powodowało 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, blokery kanału wapniowego, środki o działaniu inotropowym, leki stosowane w leczeniu dusznicy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, beznodiazepiny i leki przeciwhistaminowe nie było związane ze zmianą kinetyki rywastygminy 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 zwierząt w ciąży rywastygmina i/lub jej metabolity przenikają przez łożysko. Brak danych czy ma to miejsce u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie zaobserwowano działań niepożądanych rywastygminy mających wpływ na płodność ani zdolności rozrodcze u szczurów (patrz punkt 5.1). Wpływ rywastygminy na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania rywastygminy w postaci plastrów są reakcje skórne w miejscu nałożenia plastra. Kolejnymi, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty.

Działania niepożądane w Tabeli 1 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA.

Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1 / 10$), często ($\geq 1 / 100$ do $< 1 / 10$), niezbyt często ($\geq 1 / 1000$ do $< 1 / 100$), rzadko ($\geq 1 / 10\ 000$ do $< 1 / 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1 / 10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 1670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo i substancją czynną, z rywastygminą w postaci systemów transdermalnych przez okres 24-48 tygodni oraz z danych po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy, drżenie, senność
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyńiowe	
Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	

Często	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha
Niezbyt często	Wrzód żołądka
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Częstość nieznana	Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu nalepiania (np. rumień, świąd, obrzęk, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepiania), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, utrata masy ciała
Rzadko	Upadki

*W 24-tygodniowym kontrolowanym badaniu u pacjentów w populacji japońskiej, obserwowano bardzo często rumień w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania i świąd w miejscu podania.

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 dla dawki 13,3 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu rywastygminy w postaci systemów transdermalnych w dawce 13,3 mg/24 h w porównaniu z placebo.

Następujące działania niepożądane były obserwowane wyłącznie po podaniu rywastygminy w postaci kapsułek i roztworu doustnego, a nie obserwowano ich w badaniach klinicznych z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego: senność, złe samopoczucie, splątanie, nasilone pocenie się (często); wrzody dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); krwotok żołądkowo-jelitowy (bardzo rzadko) oraz przypadki ciężkich wymiotów związane z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

Podrażnienie skóry

W badaniach klinicznych kontrolowanych metodą podwójnego zaślepienia, odczyny w miejscu podania miały w większości postać łagodną do umiarkowanej. Częstość występowania reakcji

skórnych w miejscu podania, prowadzących do przerwania leczenia była \leq o 2.3% u pacjentów leczonych z rywastygminą w postaci plastrów przezskórnych. Częstość występowania w miejscu podania reakcji skórnych prowadzących do przerwania leczenia była wyższa w populacji azjatyckiej, odpowiednio 4,9% i 8,4% w populacji chińskiej i japońskiej.

W dwóch 24-tygodniowych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, podczas każdej wizyty oceniano reakcje skórne za pomocą skali podrażnienia skóry. U pacjentów leczonych z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemów przezskórnych, obserwowane podrażnienie skóry miało zazwyczaj nasilenie delikatne lub łagodne. U \leq 2.2% pacjentów uczestniczących w tych badaniach, było oceniane jako ciężkie w tych badaniach, a u \leq 3.7% pacjentów leczonych rywastygminą w postaci systemów transdermalnych w badaniu japońskim.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem rywastygminy w postaci doustnej i prawie u wszystkich tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po upływie 24 godzin po przedawkowaniu.

Przy łagodnych zatruciach obserwowano toksyczość cholinergiczną z objawami muskarynowymi, takimi jak zwężenie źrenic, uderzenia gorąca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunkę, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększenie ilości wydzieliny oskrzelowej, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i/lub kału, łzawienie, niedociśnienie tętnicze i nadmierne wydzielanie śliny.

W cięższych przypadkach mogą rozwinąć się objawy wpływu na receptory nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie pęczkowe, drgawki i zatrzymanie oddechu z możliwym skutkiem śmiertelnym.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, dodatkowo obserwowano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólu głowy, senności, splątania, nadciśnienia tętniczego, omamów i złego samopoczucia. Po wprowadzeniu do obrotu oraz rzadko w badaniach klinicznych rywastygminy w postaci systemów transdermalnych 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 Rivamylan

i nie nakładać kolejnych 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 cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

Mechanizm działania

Rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholin, 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.

Działanie farmakodynamiczne

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności 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 aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym po doustnym podaniu rywastygminy 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.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność rywastygminy w postaci systemów transdermalnych u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu głównym i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym.

Badanie 24-tygodniowe, kontrolowane placebo

Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym placebo uzyskali wynik z przedziału 10-20 w badaniu MMSE (ang. Mini-Mental State Examination). Skuteczność leku oceniano za pomocą niezależnych, specyficznych narzędzi oceny, stosowanych w regularnych odstępach czasu w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, ogólna

całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza z uwzględnieniem 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, zdolność orientacji w otoczeniu, a także udział w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

	Rywastygmina systemy Transdermalne 9.5 mg / 24 h	Rywastygmina kapsułki 12 mg / dobę	Placebo
Populacja ITT-LOCF	N = 251	N = 256	N = 282
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	27.0 ± 10.3	27.9 ± 9.4	28.6 ± 9.9
Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD	-0.6 ± 6.4	0.005*	1.0 ± 6.8
Wartość p w porównaniu z placebo	0.005* ¹	0.003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Średni wynik ± SD	3.9 ± 1.20	3.9 ± 1.25	4.2 ± 1.26
Wartość p w porównaniu z placebo	0.010* ²	0.009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	50.1 ± 16.3	49.3 ± 15.8	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	

* $p \leq 0,05$ 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 czynniki oraz z wartościami wyjściowymi jako współzmienna. Ujemne zmiany ADAS-Cog wskazują na poprawę. Dodatnie zmiany ADCS-ADL wskazują na poprawę.

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

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną odpowiedzią w 24-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo przedstawiono w Tabeli 3. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano 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 (%)		
	Rywastygmina system transdermalny 9.5 mg / 24 h	Rywastygmina kapsułki 12 mg / dobę	Placebo
Populacja ITT-LOCF	N = 251	N = 256	N = 282
Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali ADAS-Cog przy braku pogorszenia w skali ADCS-CGIC i ADCSADL	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 systemu transdermalnego h 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

Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym z porównawczą substancją czynną mieli wyjściowy wynik MMSE w zakresie 10-24. Badanie miało na celu porównanie skuteczności dawki 13,3 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego z dawką 9,5 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego stosowanych podczas 48-tygodniowej podwójnie ślepej fazy leczenia u pacjentów z chorobą Alzheimera, którzy wykazali pogorszenie funkcjonalne i poznawcze po początkowej fazie otwartej trwającej 24 -48, podczas której byli leczeni dawką podtrzymującą 9,5 mg/24 godziny w postaci przezskórnego plastra. Pogorszenie czynności funkcjonalnych było oceniano przez badacza, natomiast pogorszenie funkcji poznawczych definiowano jako obniżenie wyniku MMSE o ≥ 2 punkty w stosunku do poprzedniej wizyty lub zmniejszenie tych wartości o >3 punkty względem wartości wyjściowych. Skuteczność określono przy użyciu ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale - podskala dotycząca funkcji poznawczych, oparta na osiągniętych rezultatach miernikach poznawczych) i ADCS-IADL (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living) oceniającej działania instrumentalne, które obejmują kontrolę finansów, przygotowywanie posiłków, zakupy, umiejętność orientowania się w otoczeniu, możliwość pozostawiania bez opieki. W Tabeli 4 podsumowano wyniki dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach..

Tabela 4

Grupa/Wizyta	Rywastygmina plaster 15 cm ² N = 265	Rywastygmina plaster 10 cm ² N = 271	Rywastygmina plaster 15 cm ²	Rywastygmina plaster 10 cm ²
	n Średnia	n Średnia	DLSM 95%CI	Wartość p-
ADAS-Cog				

LOCF	DB-tydzień 48	Wartość wyjściowa	264	34.4	268	34.9		
		Wartość	264	38.5	268	39.7		
		Zmiana	264	4.1	268	4.9	-0.8	(-2.1, 0.5)
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)

CI - (ang. *confidence interval*) przedział ufności.

DLSM - (ang. *difference in least square means*) różnica w najmniejszych kwadratów średnich.

LOCF - (ang. *Last Observation Carried Forward*) Ostatnia Obserwacja Przeniesiona Dalej.

ADAS-cog: ujemna różnica DLSM oznacza większą poprawę dla rywastygminy, plaster 15 cm² w porównaniu z rywastygminą 10 cm².

ADCS-IADL: dodatnia wartość różnicy DLSM oznacza większą poprawę dla rywastygminy plaster 15 cm², w porównaniu z rywastygminą, plaster 10 cm².

N - oznacza liczbę pacjentów ocenionych na początku badania (ostatnia ocena w początkowej, otwartej fazie) i co najmniej 1 ocenę po rozpoczęciu badania (dla LOCF).

DLSM, przedział ufności 95% oraz wartość p oparte są na modelu ANCOVA (analizie kowariancji) skorygowanym o wynik dla kraju oraz wyjściowy wynik ADAS-cog.

* p < 0,05

Źródło: Badanie D2340 – tabela 11-6 i tabela 11-7

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań rywastygminy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Alzheimera (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z systemu transdermalnego przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godziny. Stężenie maksymalne C_{max} osiągnięte jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez 24 godziny po podaniu. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie systemu transdermalnego na nowy, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego będzie szybsze niż jej wydalanie, 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 niemal do zera. Mimo, iż w przypadku plastrów zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu

doustnym, narażenie na rywastygminę (C_{max} i AUC) zwiększyło się ponadproporcjonalnie o współczynnik 2,6 i 4,9 po zwiększeniu dawki odpowiednio z 4,6 mg/24 h do 9,5 mg/24 h i do 13,3 mg/24 h. Wskaźnik fluktuacji (FI), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) wyniósł 0,58 dla rywastygminy, system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h, 0,77, dla rywastygminy, system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h, i 0,72 dla rywastygminy, system transdermalny w dawce 13,3 mg/24 h, co świadczy o dużo mniejszych wahaniami pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku (FI=3,96 (6 mg/dobę) oraz 4,15 (12 mg/dobę)).

Dawka rywastygminy uwalniana z systemu transdermalnego przez 24 godziny (mg/24 h) nie może być bezpośrednio przyrównana do ilości (mg) rywastygminy zawartej w kapsułce w odniesieniu do stężenia w osoczu uzyskiwanego po 24 godzinach.

Zmienność międzyosobnicza w zakresie parametrów farmakokinetycznych rywastygminy po podaniu pojedynczej dawki (znormalizowanej do dawki/kg mc.) wynosiła 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) po nalepieniu systemu transdermalnego w porównaniu do odpowiednio 74% i 103% po podaniu postaci doustnej. Międzyosobnicza zmienność w stanie stacjonarnym w badaniu pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wynosiła co najwyżej 45% (C_{max}) i 43% (AUC_{0-24 h}) po zastosowaniu systemu transdermalnego oraz odpowiednio 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy narażeniem na substancję czynną w stanie stacjonarnym (rywastygmina i metabolit NAP226-90) a masą ciała. W porównaniu z pacjentem o masie ciała 65 kg, stężenie rywastygminy w stanie stacjonarnym u pacjenta z masą ciała 35 kg będzie około dwukrotnie większe, natomiast u pacjenta z masą ciała 100 kg będzie ono w przybliżeniu o połowę mniejsze. Wpływ masy ciała na narażenie na substancję czynną sugeruje zachowanie szczególnej uwagi wobec pacjentów z małą masą ciała w czasie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

Pole pod krzywą (AUC_∞) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy system transdermalny nalepiano na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było ono o 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 były większe niż w pierwszym dniu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana z okresem półtrwania eliminacji w osoczu wynoszącym około 3,4 godziny po zdjęciu systemu transdermalnego. Wydalanie było ograniczone tempem wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższy $t_{1/2}$ po zastosowaniu systemu transdermalnego (3,4 h) niż po podaniu doustnym lub dożylnym (1,4 do 1,7 h). Metabolizm zachodzi głównie przez hydrolizę przy udziale cholinesterazy, tworząc metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro*, nie są spodziewane interakcje farmakokinetyczne z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy następujących cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Na podstawie badań 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 dożylniej 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/h po podaniu dawki dożylniej 2,7 mg, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy związaną z nasyceniem jej wydalania.

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

Eliminacja

Śladowe ilości rywastygminy w postaci niezmienionej są obecne w moczu; wydalanie nerkowe metabolitów stanowi główną drogę eliminacji po nalepieniu systemu transdermalnego. Po doustnym podaniu rywastygminy znakowanej C^{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 w populacji wykazała, że stosowanie nikotyny zwiększa klirens stosowanej doustnej rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n = 75 palaczy i 549 osób niepalących) po podaniu doustnym rywastygminy w postaci kapsułek do maksymalnie 12 mg/dobę.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemów transdermalnych 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 doustnym podaniu pojedynczej dawki 3 mg lub 6 mg, średni klirens doustny rywastygminy był o około 46-63% niższy u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 10, wynik w skali Child-Pugh 5-12, potwierdzony biopsją) niż w zdrowych osobach (n = 10).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemów transdermalnych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie analizy populacji, klirens kreatyniny nie wykazywał wyraźnego wpływu na stężenie rywastygminy lub jego metabolitu w stanie stacjonarnym. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po doustnym i miejscowym podaniu wielokrotnych dawek leku myszom, szczurom, królikom, psom i świnkom miniaturowym wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności względem konkretnego narządu. Podawanie dawek doustnych i miejscowych w badaniach na zwierzętach było ograniczone ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10⁴ razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były ujemne. Również główny metabolit NAP226-90, nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach z doustnym i miejscowym podaniem rywastygminy myszom oraz w badaniu z doustnym podaniem leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie leku przy maksymalnych tolerowanych dawkach. Narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe narażeniu u człowieka po podaniu największych dawek rywastygminy w kapsułkach i w postaci systemów transdermalnych.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach przy zastosowaniu doustnym z udziałem samców i samic szczurów, nie obserwowano niepożądanego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności rozrodcze obu generacji, zarówno rodziców jak i ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przezskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło oraz nie miały działania uwrażliwiającego na światło. 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 rywastygminy w postaci systemów transdermalnych.

W badaniu na królikach zaobserwowano możliwość łagodnego podrażnienia oczu i śluzówek. Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po nalepieniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Folia zabezpieczająca z nadrukiem

- warstwa z polietylenu / poliestru

Warstwa zawierająca substancję czynną

- poli(butylometakrylan, metylometakrylan),

- kopolimer akrylowy o właściwościach adhezyjnych,

Warstwa przylegająca

- warstwa przylegająca silikonowa,

- dimetykon,

Warstwa zabezpieczająca (usuwalna)

- poliester pokryty polimerem fluorowym.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby zapobiec zmniejszeniu przyczepności systemu transdermalnego 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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać system transdermalny w saszetce aż do momentu użycia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda saszetka okrągłego kształtu, o utrudnionym dostępie dla dzieci jest wykonana ze zgrzewanego na gorąco materiału składającego się z politereftalanu etylenu (PET), białego polietylenu o małej gęstości (WLDPE), folii aluminiowej i materiału pokrywającego poliakrylonitrylem.

Dostępne w opakowaniach zawierających 7 lub 30 saszetek oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 60 (2 pudełka po 30) lub 90 (3 pudełka po 30) saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte systemy transdermalne należy złożyć na pół powierzchnią przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić w miejsce niewidoczne i niedostępne dla dzieci.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Wielka Brytania

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

Rivamylan, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster: 22286
Rivamylan, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster: 22287

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/02/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

