

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atmina, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Atmina, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atmina, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Z każdego systemu transdermalnego, plastra uwalnia się 4,6 mg rywastygminy w ciągu 24 godzin.
Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 10,8 cm² zawiera 25,92 mg rywastygminy.

Atmina, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Z każdego systemu transdermalnego, plastra uwalnia się 9,5 mg rywastygminy w ciągu 24 godzin.
Każdy system transdermalny, plastra o powierzchni 21,6 cm² zawiera 51,84 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Atmina, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Każdy plaster ma kształt prostokąta i jest cienkim, systemem transdermalnym typu matrycowego.
Część zewnętrzna warstwy pokrywającej jest półprzezroczysta.
Każdy plaster ma nadrukowany w kolorze niebieskim napis „RID-TDS 4.6 mg/24 h”.

Atmina, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Każdy plaster ma kształt prostokąta jest cienkim, systemem transdermalnym typu matrycowego.
Część zewnętrzna warstwy pokrywającej jest półprzezroczysta.
Każdy plaster ma nadrukowany w kolorze niebieskim napis „RID-TDS 9.5 mg/24 h”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Atmina, system transdermalny należy naklejać **dwa razy w tygodniu**, w ustalone dni (odpowiednio po czterech i trzech dniach) (patrz także 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 produktów leczniczych, stosowanych u pacjentów z otępieniem, leczenie rywastygminą można rozpoczynać wyłącznie, jeśli pacjent posiada opiekuna, który może regularnie podawać produkt leczniczy i kontrolować przebieg leczenia.

Dawkowanie

System transdermalny	Szybkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> w ciągu 24 godzin
Atmina 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Atmina 9,5 mg/24 h	9,5 mg

Dawka początkowa

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

Dawka podtrzymująca

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

Zwiększenie dawki

Dawka 9,5 mg/24 h jest zalecaną skuteczną dawką dobową, którą należy stosować tak długo, jak u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia. Jeżeli 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 oceny w skali 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).

Nie można uzyskać dawki 13,3 mg/24 h z produktem leczniczym Atmina. W stanach chorobowych wymagających użycia takiej dawki, należy zastosować inne produkty lecznicze zawierające rywastygminę, dla których dostępne są systemy transdermalne o mocy 13,3 mg/24 h.

Korzyści kliniczne ze stosowania rywastygminy należy poddawać regularnej ocenie. Przerwanie leczenia należy rozważyć także w sytuacji, gdy nie ma już dowodów potwierdzających działanie terapeutyczne produktu leczniczego, pomimo stosowania optymalnej dawki.

Leczenie należy czasowo przerwać w razie stwierdzenia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, do czasu ich ustąpienia. Leczenie systemem transdermalnym można wznowić tą samą dawką, jeśli przerwa w stosowaniu produktu leczniczego trwała nie dłużej niż trzy dni. W przeciwnym razie, należy rozpocząć leczenie od stosowania dawki 4,6 mg/24 h.

Zamiana leczenia kapsułkami lub roztworem doustnym na system transdermalny w postaci plastrów

Ze względu na porównywalną ekspozycję na rywastygminę po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), pacjentom leczonym rywastygminą w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt leczniczy Atmina w postaci systemu transdermalnego, plastra 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 stałą i dobrze tolerowaną, 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 rywastygminę w dawce 4,6 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do dawki 9,5 mg/24 h, będącej skuteczną zalecaną dawką produktu leczniczego.

Zaleca się naklejenie pierwszego systemu transdermalnego w postaci plastra w kolejnym dniu po przyjęciu ostatniej doustnej dawki produktu leczniczego.

Szczególne populacje pacjentów

- Dzieci i młodzież: stosowanie rywastygminy u dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Alzheimera nie jest właściwe.
- Pacjenci z masą ciała mniejszą niż 50 kg: należy zachować szczególną ostrożność, zwiększając dawkę produktu leczniczego u pacjentów z masą ciała mniejszą niż 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 jest u nich większe.
- Zaburzenia czynności wątroby: ze względu na zwiększenie ekspozycji w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. 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 zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- Zaburzenia czynności nerek: nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Atmina podawany jest transdermalnie.

Systemy transdermalne należy przyklejać **dwa razy w tygodniu**, w ustalone dni (odpowiednio po czterech i trzech dniach), na czystą, suchą, nieowłosioną i nieuszkodzoną, zdrową skórę górnej lub dolnej części pleców, górnej części ramienia lub klatki piersiowej, w miejscu nie narażonym na otarcie przez obcisłą odzież. Nie zaleca się naklejania systemu transdermalnego na udo lub brzuch, ze względu na zmniejszoną dostępność biologiczną rywastygminy, obserwowaną po naklejeniu systemu transdermalnego na te miejsca.

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

Nie należy nakładać kremów, płynów ani pudrów na obszar skóry, na którym będzie naklejony system transdermalny, aby zapobiec ich oddziaływaniu na właściwości klejące plastra.

Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania produktu leczniczego:

- Opakowanie każdej dawki produktu leczniczego zawiera półprzezroczysty, prostokątny plaster z systemem transdermalnym oraz owalną, beżową osłonę ochronną. Każdy z plastrów znajduje się w osobnej szczelnie zamkniętej saszetce. Osłona ochronna jest używana tylko i wyłącznie w celu umocowania systemu transdermalnego.
- Przed naklejeniem nowego plastra należy najpierw usunąć poprzedni plaster (patrz punkt 4.9).
- **Plaster należy wymieniać na nowy najpóźniej po 4 dniach.** Należy stosować tylko jeden plaster na raz (patrz punkt 4.9).
- Plaster należy mocno docisnąć wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez około 15 sekund, aż brzegi plastra dobrze przylgną do skóry. Następnie plaster należy przykryć samoprzylepną osłoną ochronną i mocno docisnąć wewnętrzną stroną dłoni przez co najmniej 30 sekund, aż przylgnie ona dobrze do skóry.
- Jeśli plaster odklei się, należy przykleić nowy plaster, a następnie wymienić go na kolejny w tym samym czasie co zwykle.
- Plaster można stosować podczas codziennych czynności, w tym podczas kąpieli i w okresie upałów.
- Nie należy narażać plastra na długotrwałe działanie zewnętrznych źródeł promieniowania cieplnego (takich, jak nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).

- Plastra z systemem transdermalnym, jak i samoprzylepnej osłony ochronnej nie należy ciąć na kawałki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną rywastygminę, na inne pochodne karbamininy 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

Produkt leczniczy Atmina w postaci systemu transdermalnego jest plastrem wielodniowego użycia. Należy zachować ostrożność i należy unikać naklejania więcej niż jednego plastra jednocześnie.

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 ponownie rozpocząć, stosując dawkę 4,6 mg/24 h.

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem

Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu systemu transdermalnego w postaci plastra zawierającego rywastygminę 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 naklejeniu nowego plastra bez usunięcia poprzedniego i zastosowaniu wielu plastrów jednocześnie. Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania systemu transdermalnego w postaci plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, 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 wymagać leczenia dożylnym podaniem płynów i zmniejszenia dawki lub przerwaniem podawania produktu leczniczego, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Zmniejszenie masy ciała

Podczas przyjmowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, u pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta w czasie leczenia rywastygminą w postaci systemu transdermalnego.

Bradykardia

W elektrokardiogramie pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinesterazy, w tym rywastygminą, może wystąpić wydłużenie odstępu QT. 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 występującym wcześniej lub stwierdzanym w rodzinie wydłużeniem odstępu QT, lub z większym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezemu oraz u pacjentów jednocześnie stosujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Może być również wymagane monitorowanie kliniczne (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt leczniczy Atmina, system transdermalny:

- 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 przyklejenia plastra

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

Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednakże, stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do wystąpienia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeżeli reakcje w miejscu przyklejenia plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeżeli występuje większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeżeli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie nastąpi znaczące złagodzenie 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 podawaną doustnie 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 produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano rzadkie przypadki występowania u pacjentów alergicznego zapalenia skóry (rozległego) 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 z oczami podczas używania produktu leczniczego Atmina w postaci systemu transdermalnego (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu produktu leczniczego z oczami lub zacerwienia oka po użyciu plastra, należy natychmiast przemyć oczy dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Szczególne grupy pacjentów:

- U pacjentów z masą ciała mniejszą niż 50 kg może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu tych działań niepożądanych może być u nich większe (patrz punkt 4.2). Należy ostrożnie zwiększać dawkę u tych pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia działań niepożądanych (np. nadmiernych nudności lub wymiotów), a jeśli takie działania niepożądane wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego ustalania dawki w zależności od indywidualnej tolerancji leczenia. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy

zachować szczególną ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań dotyczących interakcji rywastygminy w postaci systemu transdermalnego.

Rywastygmina, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać działania leków zwiotczających mięśnie stosowanych podczas znieczulenia ogólnego o działaniu podobnym do sukcyńlocholiny. Należy zachować ostrożność przy wyborze środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeżeli jest to konieczne.

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

Po jednoczesnym zastosowaniu różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy zgłaszano sumowanie działania tych produktów leczniczych, prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem). Uważa się, że leki beta-adrenolityczne działające na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi produktami leczniczymi powodującymi bradykardię (np. leki przeciwarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskureczu typu *torsade de pointes*, podczas jednoczesnego stosowania rywastygminy z produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwpsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna *i.v.*, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, należy zachować ostrożność i konieczne może być również monitorowanie stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą w postaci doustnej, a digoksyną, warfaryną, diazepamem lub fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy, wydłużony przez podawaną warfarynę. Podczas jednoczesnego stosowania rywastygminy w postaci doustnej i digoksyny, nie obserwowano niekorzystnego wpływu na przewodnictwo w mięśniu sercowym.

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, działające ośrodkowo leki przeciwnadciśnieniowe, blokery kanału wapniowego, produkty lecznicze o działaniu inotropowym, produkty lecznicze stosowane w leczeniu dławicy piersiowej, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, benzodiazepiny i leki przeciwhistaminowe, nie było związane ze zmianą kinetyki rywastygminy lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U ciężarnych zwierząt, rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy dotyczy to ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w okresie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi podczas stosowania rywastygminy w postaci systemu transdermalnego, są reakcje skórne w miejscu naklejenia plastra (zazwyczaj łagodne do umiarkowanego zaczerwienienie w miejscu naklejenia plastra). Kolejnymi, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo i substancją czynną badaniach klinicznych z udziałem 1670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, którym podawano rywastygminę w postaci systemu transdermalnego przez 24-48 tygodni oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenie, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadmierna aktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, drgawki, drżenie, senność
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyń	
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 (rozległe)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu naklejenia plastra (np. rumień w miejscu naklejenia, świąd w miejscu naklejenia, obrzęk w miejscu naklejenia, zapalenie skóry w miejscu naklejenia, podrażnienie w miejscu naklejenia), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Upadek

Opis wybranych działań niepożądanych

Gdy w wymienionym powyżej badaniu kontrolowanym placebo stosowano dawki większe niż 13,3 mg/24 h, bezsenność i niewydolność serca obserwowano częściej niż po zastosowaniu dawki 13,3 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały częściej po zastosowaniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg/24 h, w porównaniu do placebo.

Następujące działania niepożądane obserwowano 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 kilka przypadków ciężkich wymiotów związanych z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

Podrażnienie skóry

W porównawczym badaniu biodostępności, w którym naklejano wiele plastrów (przez okres 11 dni), z udziałem 58 zdrowych mężczyzn w wieku od 18 do 50 lat, większość obserwowanych reakcji w miejscu naklejenia oceniono na „1” („minimalny rumień, ledwo dostrzegalny”) i na „2” („wyraźny rumień, łatwo widoczny; minimalny obrzęk lub minimalna odpowiedź grudkowa”), zgodnie z klasyfikacją proponowaną w wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

W bardzo nielicznych przypadkach przyznano ocenę „3” („rumień i grudki”). W jednym przypadku zaobserwowano erozję w miejscu naklejenia wkrótce po usunięciu ostatniego z trzech plastrów. Ta reakcja w miejscu naklejenia miała łagodne nasilenie i ustępowała samoistnie wieczorem tego samego dnia. Żadna z obserwowanych reakcji w miejscu naklejenia plastra nie spowodowała przerwania

stosowania ani nie wymagała żadnego leczenia. Wszystkie reakcje w miejscu naklejenia plastra ulegały poprawie w okresie obserwacji wynoszącym 48 godzin po usunięciu plastra.

W innym badaniu klinicznym, dotyczącym naklejania i podrażnienia skóry, przeprowadzonym po naklejeniu pojedynczego plastra u osób w podeszłym wieku (48 osób w wieku od 55 do 90 lat), reakcje w miejscu naklejenia były przeważnie łagodne. Najczęściej obserwowaną odpowiedzią skórą był rumień. Ogólnie, obserwowane reakcje w miejscu naklejenia ulegały poprawie w okresie obserwacji wynoszącym 72 godziny po usunięciu plastra.

U 6 badanych (12,50%) reakcja pęcherzowa [ocena „6” według klasyfikacji proponowanej przez wytyczne EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) i ocena „5” według dokumentu „Pytania i odpowiedzi” (opublikowane w czerwcu 2018 r.)] była widoczna po usunięciu plastra. We wszystkich przypadkach reakcja miała łagodne nasilenie i ustąpiła samoistnie w krótkim czasie po usunięciu plastra (kilka godzin do kilku dni).

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; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, takimi jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty i biegunkę, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększoną ilość wydzieliny oskrzelowej, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie tętnicze i nadmierne wydzielanie śliny.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drgania pęczkowe mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące spowodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólu głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia tętniczego, omamów i złego samopoczucia. Po wprowadzeniu od obrotu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego i rzadko w badaniach klinicznych, odnotowano przedawkowanie wynikające z niewłaściwego użycia i (lub) błędnego dawkowania (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 zahamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie plastry z systemem transdermalnym Atmina i nie naklejać kolejnych systemów transdermalnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Zaleca się podanie dożylnie dawki początkowej wynoszącej 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

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

Rywastygmina działa na enzymy docelowe poprzez tworzenie z nimi, za pomocą wiązań kowalencyjnych, kompleksu, który przejściowo inaktywuje te enzymy. U zdrowych, młodych mężczyzn, dawka 3 mg podana doustnie powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu powraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym przez rywastygminę podawaną doustnie było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg podawanych dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą podawaną doustnie, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego z zastosowaniem referencyjnego systemu transdermalnego stosowanego jeden raz na dobę

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 kontrolowanym placebo badaniu, uzyskali wynik oceny w skali MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*) wynoszący 10-20. Skuteczność produktu leczniczego 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*, ocena sprawności pacjenta dokonana przez opiekuna w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. robienie zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania dla trzech narzędzi diagnostycznych zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

Populacja ITT-LOCF	Rywastygmina system transdermalny 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina kapsułki 2 mg/dobę n = 256	Placebo 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	-0,6 ± 6,2	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=253)	(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≤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 leczenia i krajem jako czynniki oraz z wartościami wyjściowymi jako współzmienna. 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, kontrolowanym placebo, przedstawiono w Tabeli 3. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano *a priori* jako co najmniej 4-punktową poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC i brak pogorszenia w skali ADCS-ADL.

Tabela 3

	Pacjenci z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie (%)		
	Rywastygmina system transdermalny 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina kapsułki 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 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 systemów transdermalnych w dawce 9,5 mg/24 h, narażenie na produkt leczniczy 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 oceny w skali MMSE wynosił 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, prowadzonego metodą otwartą 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 oceny w skali 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 dla dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta		Rywastygmina system transdermalny 15 cm ² n = 265	Rywastygmina system transdermalny 10 cm ² n = 271	Rywastygmina system transdermalny 15 cm ²	Rywastygmina system transdermalny 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.	264	38,5	268	39,7			
	Zmiana	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Wartość wyjściowa	265	27,5	271	25,8			
	Tydzień 48.	265	23,1	271	19,6			
	Zmiana	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

CI – przedział ufności.

DLSM – różnica w średniej najmniejszych kwadratów.

LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Wyniki w skali ADAS-cog: ujemna wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 15 cm² w porównaniu do grypy rywastygminy 10 cm².

Wyniki w skali ADCS-IADL: dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 15 cm² w porównaniu do grypy rywastygminy 10 cm².

„n” oznacza liczbę pacjentów, u których dokonano oceny w stanie wyjściowym (ostatnia ocena we wstępnej, otwartej fazie leczenia) i co najmniej jednej 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 dla innego produktu leczniczego zawierającego rywastygminę

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (PK-PD) pomiędzy stężeniami rywastygminy w osoczu, a hamowaniem butyrylocholinoesterazy (BuChE) w osoczu

Zależności PK-PD pomiędzy stężeniami rywastygminy w osoczu, a hamowaniem BuChE w osoczu po wielokrotnym zastosowaniu systemu transdermalnego Atmina 9,5 mg/24 h badano w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym badaniu skrzyżowanym z zastosowaniem dawek wielokrotnych u zdrowych ochotników, z zastosowaniem referencyjnego systemu transdermalnego, plastra jako leku porównawczego. Każdy pacjent otrzymywał albo produkt leczniczy Atmina w postaci systemu transdermalnego w dawce 9,5 mg/24 h, który był naklejany naprzemiennie co 4 dni i 3 dni, lub referencyjny system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h, naklejany raz na dobę. Każdy plaster referencyjnego produktu leczniczego był naklejony przez 24 h. Próbkę krwi do pomiaru stężeń rywastygminy w osoczu oraz do określenia jej hamującego wpływu na aktywność BuChE w osoczu pobierano przez 384 godziny. Dodatkowe próbki pobrano przed naklejeniem pierwszego plastra dla każdej z terapii (przed podaniem dawki produktu leczniczego).

Po zastosowaniu zarówno systemu transdermalnego produktu leczniczego Atmina w dawce 9,5 mg/24 h, jak i referencyjnego systemu transdermalnego stosowanego raz na dobę, zahamowanie BuChE wykazywało porównywalnie szybki początek i narastanie zahamowania, z zahamowaniem zbliżonym do jego maksymalnych wartości w ciągu 8 do 12 godzin. Obserwowano hamowanie do 50% aktywności BuChE w osoczu. Maksymalny hamujący wpływ na aktywność BuChE w osoczu był porównywalny dla obu produktów leczniczych.

Krzywa średnich wartości hamowania BuChE dla produktu leczniczego Atmina 9,5 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego była zgodna z krzywymi zmiany stężenia rywastygminy w osoczu w funkcji czasu. Zmiany występujące na krzywej stężenia w osoczu w funkcji czasu można było również zaobserwować na krzywej hamowania w funkcji czasu, tj. stopień zahamowania BuChE był proporcjonalny do stężenia rywastygminy w osoczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z produktu leczniczego Atmina w postaci systemu transdermalnego przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki, wykrywalne stężenia w osoczu są obserwowane po 2 godzinach. Stężenie maksymalne C_{max} osiągnięte jest po 18-32 godzinach, przy czym u zdecydowanej większości pacjentów maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 24-28 godzinach. Po osiągnięciu stężenia maksymalnego w osoczu, zmniejsza się ono bardzo powoli przez cały czas pozostawiania plastra na skórze (do 4 dni). Po zastosowaniu dawek wielokrotnych (np. w stanie stacjonarnym), po zastąpieniu poprzedniego systemu transdermalnego nowym, stężenia w osoczu zaczynają ponownie zwiększać się i osiągają nową wartość maksymalną w czasie 16-28 godzin. W stanie stacjonarnym, wartości minimalne stężenia wynoszą około 40% wartości maksymalnych po stosowaniu kolejnych dawek co 4 dni, w przeciwieństwie do podawania doustnego, przy którym stężenia spadają praktycznie do zera pomiędzy dawkami.

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

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego obserwowano związek pomiędzy ekspozycją 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. Ze względu na wpływ masy ciała na ekspozycję na substancję czynną, szczególnej uwagi w czasie zwiększania dawki produktu leczniczego wymagają pacjenci z małą masą ciała (patrz punkt 4.4).

Pole powierzchni pod krzywą (AUC_{∞}) dla rywastygminy było największe w przypadku naklejenia systemu transdermalnego na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było ono o 20-30% mniejsze w przypadku naklejenia na skórę brzucha lub uda.

Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy lub metabolitu NAP226-90 w osoczu u pacjentów z chorobą Alzheimera, z wyjątkiem sytuacji, gdy stężenia w osoczu w drugim dniu leczenia systemem transdermalnym były większe niż w pierwszym dniu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Dla dawki 9,5 mg/24 h stosowanej dwa razy w tygodniu, średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) po usunięciu wielodniowego plastra wynosi 8,06 h. Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana. Wydalanie było ograniczone szybkością wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższy $t_{1/2}$ po zastosowaniu systemu transdermalnego 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 acetylocholinesterazę (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro*, nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromu: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają nieznaczną rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 L/h po podaniu dawki dożylnej 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 L/h po podaniu dawki dożylnej 2,7 mg, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy, związaną z nasyceniem jej wydalania.

Stosunek AUC_{∞} metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po naklejeniu 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 naklejeniu systemu transdermalnego tworzy się mniejsza ilość NAP226-90, prawdopodobnie z powodu braku metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, w przeciwieństwie do podania doustnego.

Eliminacja

Śladowe ilości rywastygminy w postaci niezmienionej są obecne w moczu; wydalanie przez nerki metabolitów stanowi główną drogę eliminacji po naklejeniu systemu transdermalnego. Po doustnym podaniu rywastygminy znakowanej węglem C^{14} , wydalanie przez nerki jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z kałem.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa klirens stosowanej doustnie rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a AUC dla rywastygminy było ponad dwukrotnie większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 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 w skali Child-Pugh - 5-12, potwierdzone biopsją) w porównaniu do osób zdrowych (n=10).

Zaburzenia czynności nerek

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

Badanie biorównoważności dla produktu leczniczego Atmina w dawce 9,5 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego

Farmakokinetykę produktu leczniczego Atmina 9,5 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego badano w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, skrzyżowanym badaniu biodostępności względnej po zastosowaniu dawek wielokrotnych, w celu oceny biorównoważności z referencyjnym systemem transdermalnym stosowanym raz na dobę w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników. Do oceny farmakokinetyki włączono 57 osób.

Każdy pacjent otrzymywał produkt leczniczy Atmina w dawce 9,5 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego, który był naklejany naprzemiennie co 4 dni i 3 dni lub referencyjny system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h, naklejany raz na dobę, każdy plaster był naklejony przez 24 h. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, ocenę biorównoważności przeprowadzono, porównując AUC, C_{max} , C_{min} i C_{tau} w warunkach stanu stacjonarnego w okresie jednego tygodnia, dla 2 plastrów systemu transdermalnego Atmina w dawce 9,5 mg/24 h (naklejanymi co 3 dni i 4 dni) oraz dla 7 plastrów produktu referencyjnego.

Tabela 5

	Produkt badany	Produkt referencyjny
AUC_{7d,ss} [h*ng/mL] Pole powierzchni dla stężenia w osoczu vs. czas	1000 (34,14 %)	884 (35,68 %)
C_{max,7d,ss} [ng/mL] Maksymalne stężenie w osoczu	9,49 (31,17 %)	9,03 (41,01 %)
C_{min,7d,ss} [ng/mL] Bezwzględne minimalne stężenie w osoczu	2,81 (43,58 %)	2,61 (49,55 %)
C_{tau,264} [ng/mL] Minimalne stężenie w osoczu na koniec 4. dnia przerwy między dawkami	3,86 (32,95 %)	3,56 (32,65 %)

Zakresy wartości C_{max} (od minimalnej do maksymalnej) w okresie obserwacji wynosiły od 4,70 ng/mL do 18,4 ng/mL dla systemu transdermalnego produktu leczniczego Atmina w dawce 9,5 mg/24 h i od 3,78 ng/mL do 22,9 ng/mL dla produktu referencyjnego. Zakresy wartości C_{min} (minimum-maksimum) wynosiły 0,602 – 6,02 ng/mL dla systemu transdermalnego produktu leczniczego Atmina w dawce 9,5 mg/24 h i 0,429 – 5,46 ng/mL dla produktu referencyjnego.

Wykazano biorównoważność z referencyjnym systemem transdermalnym stosowanym raz na dobę, w zakresie wszystkich zaplanowanych parametrów farmakokinetycznych w okresie jednego tygodnia w warunkach stanu stacjonarnego. Ekspozycja (AUC), stężenia maksymalne (C_{max}) i bezwzględne stężenia minimalne (C_{min}) były podobne dla produktu leczniczego Atmina w dawce 9,5 mg/24 h w postaci systemu transdermalnego i dla produktu referencyjnego. Stężenia minimalne pod koniec 4. dnia przerwy między dawkami w stanie stacjonarnym (C_{tau}) wynosiły około 40% wartości maksymalnej, a zatem były porównywalne w tym badaniu z wartościami obserwowanymi w przypadku referencyjnego systemu transdermalnego stosowanego raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu doustnym i miejscowym w dawkach wielokrotnych myszom, szczurom, królikom, psom i świnkom miniaturowym wykazały jedynie efekty związane z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie obserwowano toksyczności względem konkretnego narządu.

Dawki podawane doustnie i miejscowo w badaniach na zwierzętach były ograniczone ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano dawki powodujące 10^4 razy większą ekspozycję na produkt niż ekspozycja w warunkach klinicznych. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były ujemne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniu, po podaniu doustnym i miejscowym rywastygminy myszom oraz w badaniu, po doustnym podaniu leku szczurom, nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie produktu leczniczego przy maksymalnych tolerowanych dawkach. Ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniej więcej taka sama jak ekspozycja u człowieka po podaniu największych dawek rywastygminy w kapsułkach i w postaci systemów transdermalnych.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i jest wydzielana do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie obserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach z doustną rywastygminą, 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 specyficznych badań z rywastygminą podawaną na skórę u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło i uważa się, że nie mają one 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 u pacjentów stosujących rywastygminę w postaci systemu transdermalnego.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu i (lub) śluzówki wywołane przez rywastygminę. Dlatego, pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po naklejeniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa zewnętrzna (pokrywająca)

- Folia z poli(tereftalanu etylenu)

Warstwa aktywna

- Tokoferol
- Poli(2-etyloheksylu akrylan, winylu octan) (1:1)
- Butylu akrylanu i butylu metakrylanu kopolimer

Membrana przepuszczalna dla substancji czynnej

- Folia z polietylenu

Warstwa adhezyjna

- Poliizobutylen o średniej masie cząsteczkowej
- Poliizobutylen o wysokiej masie cząsteczkowej
- Polibutylen o wysokiej masie cząsteczkowej

Warstwa zabezpieczająca (usuwalna)

folia z poliestru silikonowanego

Nadruk

Niebieski tusz

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

System transdermalny, plaster znajduje się w saszetce z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, która jest wykonana z wielowarstwowego, laminowanego materiału składającego się z:

- papier/PET/Aluminium/PAN lub
- papier/PET/PE/Aluminium/laminat wielowarstwowy LasPolD.

W każdej saszetce znajduje się jeden plaster.

Samoprzylepne osłony ochronne znajdują się w saszetkach wykonanych z wielowarstwowego, laminowanego materiału składającego się z papier/PE/Aluminium/Surlyn.

W każdej saszetce znajduje się jedna samoprzylepna osłona ochronna.

Całość w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających po 2, 8, 16 lub 24 systemy transdermalne, plastry z odpowiednio 2, 8, 16 lub 24 samoprzylepnymi osłonami ochronnymi.

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 i bezpiecznie usunąć. Wszelkie zużyte i nieużyte systemy transdermalne należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa
e-mail: biuro@exeltis.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Atmina, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Pozwolenie nr 27609

Atmina, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Pozwolenie nr 27610

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.01.2023 r.

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

21.09.2023 r.