

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 9,5 mg rywastygminy przez 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

Każdy system transdermalny jest trzywarstwowym, okrągłym plastrem typu matrycowego składającym się z akrylowej warstwy matrycowej zawierającej substancję czynną, warstwy przylegającej silikonowej z napisem: „Rivastigmine 4.6 mg/24 h”, Rivastigmine 9.5 mg/24 h.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Podobnie, jak w przypadku innych leków podawanych pacjentom z otępieniem, leczenie rywastygminą można rozpoczynać wyłącznie, jeśli pacjent ma opiekuna, który będzie podawać lek i kontrolować przebieg leczenia.

Dawkowanie

System transdermalny, plaster	Prędkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> przez 24 h
Permente 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Permente 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rywastygmina 13,3 mg/24h*	13,3 mg

* Produkt Permente zawierający dawkę rywastygminy 13,3 mg/24h nie jest dostępny. W celu stosowania dawek rywastygminy innych niż produktu Permente można zastosować dostępne plastry z rywastygminą innych producentów.

Dawka początkowa

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

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia, jeśli jest ono dobrze tolerowane w ocenie lekarza prowadzącego, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do dawki 9,5 mg/24 h, (zalecanej dobowej

skutecznej dawki leku), której przyjmowanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia.

Dawka podtrzymująca

9,5 mg/24 h jest zalecaną skuteczną dawką dobową, którą należy stosować tak długo, jak długo jest u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, wyłącznie po co najmniej sześciu miesiącach leczenia dawką 9,5 mg/24 h lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/24 h u pacjentów ze znaczącym pogorszeniem funkcji poznawczych (np. gorszym wynikiem badania MMSE) i (lub) pogorszeniem stanu funkcjonalnego (na podstawie oceny lekarza) podczas leczenia zalecaną skuteczną dawką dobową 9,5 mg/24 h (patrz punkt 5.1).

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

Leczenie należy czasowo przerwać w razie stwierdzenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, aż do czasu 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 dawki 4,6 mg/24 h.

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

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), u pacjentów leczonych produktem zawierającym rywastygminę w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt Permente w postaci systemów transdermalnych według następującego schematu postępowania:

- Pacjentowi można zamienić stosowaną doustnie dawkę 3 mg/dobę rywastygminy na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi można zamienić stosowaną doustnie dawkę 6 mg/dobę rywastygminy na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi można zamienić stosowaną doustnie stałą, dobrze tolerowaną dawkę 9 mg/dobę rywastygminy 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 można zamienić stosowaną doustnie dawkę 12 mg/dobę rywastygminy na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h.

Po zamianie postaci leku na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, należy zwiększyć dawkę rywastygminy do 9,5 mg/24 h, co stanowi zalecaną skuteczną dawkę leku.

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

Dzieci i młodzież

Brak odpowiedniego uzasadnienia stosowania produktu Permente u dzieci i młodzieży w leczeniu otępienie typu alzheimerowskiego.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg:

Należy zachować szczególną ostrożność zwiększając dawkę leku u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg do wielkości powyżej zalecanej skutecznej dawki 9,5 mg/24 h (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych może być u nich większe.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na zwiększenie ekspozycji u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, na podstawie obserwacji uzyskanych po podaniu postaci doustnych, należy

starannie dostosować wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ 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 (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność przy ustalaniu dawki u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

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

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

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

- Codziennie, przed nalepieniem nowego plastra należy najpierw usunąć plaster z poprzedniego dnia (patrz punkt 4.9).
- Plaster należy wymienić na nowy po upływie 24 godzin. Należy stosować tylko jeden plaster na raz (patrz punkt 4.9).
- Plaster należy mocno docisnąć wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund, aż do chwili, gdy brzegi plastra dobrze przylgną do skóry.
- Jeśli plaster odklei się, na resztę dnia należy przykleić nowy plaster, a następnie wymienić go na kolejny następnego dnia o zwykłej porze.
- Plaster można stosować podczas codziennych czynności, w tym także podczas kąpieli i w okresie upałów.
- Nie należy narażać plastra na bezpośrednie, długotrwałe działanie zewnętrznych źródeł promieniowania cieplnego (takich jak nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).

Plastra nie należy ciąć na kawałki.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem

Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu plastrów z rywastygminą były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji i rzadko prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości przypadków nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu polegały na nałożeniu nowego plastra bez usunięcia poprzedniego

oraz na zastosowaniu wielu plastrów jednocześnie. Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania rywastygminy 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 na początku leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8). Takie działania niepożądane występują częściej u kobiet. Pacjentów, u których obserwowano objawy przedmiotowe lub podmiotowe odwodnienia, można leczyć płynami dożylnymi, a w razie natychmiastowej diagnozy i podjęcia leczenia - przerwać stosowanie rywastygminy lub zmniejszyć jej dawkę. Odwodnienie może wiązać się z poważnymi następstwami.

Utrata masy ciała

Podczas przyjmowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, u pacjentów z chorobą Alzheimer'a może dojść do utraty masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta w czasie leczenia produktem Permente systemu transdermalne.

Bradykardia

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, szczególnie 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 przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezdem 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 działanie niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Permente systemu 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 chorób, 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 podania

W razie stosowania rywastygminy w plastrach w miejscu podania mogą występować reakcje skórne o nasileniu słabym do umiarkowanego. Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Reakcje te nie są same w sobie objawami uczulenia. Jednakże, stosowanie rywastygminy w plastrach może prowadzić do kontaktowego alergicznego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać kontaktowe alergiczne zapalenie skóry, jeśli objawy skórne sięgają poza obszar zajmowany przez plaster, jeśli miejscowe odczyny mają znacznie intensywniejszy charakter (np.: zwiększający się rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli objawy w sposób istotny nie ustępują po 48 godzinach od odlepienia plastra. W takich przypadkach należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

U pacjentów, u których obserwuje się reakcje skórne w miejscu przyklejenia plastra sugerujące kontaktowe alergiczne zapalenie skóry w związku ze stosowaniem rywastygminy oraz u których istnieje potrzeba kontynuacji leczenia rywastygminą, można zastosować pod ścisłym nadzorem lekarskim doustne postaci rywastygminy dopiero po uzyskaniu ujemnego wyniku testów alergicznych. Niektórzy pacjenci, u których wystąpiło uczulenie na rywastygminę podczas stosowania rywastygminy w plastrach, nie będą mogli stosować rywastygminy w żadnej innej postaci farmaceutycznej.

Po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano rzadkie przypadki rozsianych dermatoz alergicznych niezależnie od drogi podania rywastygminy (doustna, przezskórna). W takich przypadkach, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy właściwie poinstruować pacjentów oraz ich opiekunów.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się produktem Permente systemu transdermalne (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 konieczności 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 odnieść się do indywidualnej tolerancji leku w trakcie ustalania dawki. Brak badań dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, dlatego należy zachować szczególną ostrożność 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 systemów transdermalnych.

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

Ze względu na działania farmakodynamiczne i możliwymi działaniami niepożądanymi, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; może ona wpływać na działanie antycholinergicznym produktów leczniczych (takich jak oksybutynina, tolterodyna).

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

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

moksyfloksacyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

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

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, 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 ciężarnych samic zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak dzieje się u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie powinno się stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane w Tabeli 1 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, zgłoszone u 1670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, leczonych w ramach randomizowanych podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo i rywastygminą w postaci systemów transdermalnych oraz z danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 1

Klasyfikacja MedRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Brak apetytu, zmniejszony apetyt
	Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
	Niezbyt często	Agresja
	Częstość nieznana	Omamy, niepokój, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
	Niezbyt często	Nadaktywność ruchowa
	Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
	Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad drgawkowy, drżenie, senność
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia
	Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze krwi
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 próby czynnościowej 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 skórne w miejscu podania (np. rumień*, świąd*, obrzęk*, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepiania), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, utrata masy ciała
	Rzadko	upadek

- W badaniu kontrolowanym 24-miesięcznym u pacjentów chińskich, reakcje skórne w miejscu podania takie jak rumień, świąd i obrzęk były często obserwowane .

Opis wybranych działań niepożądanych

Gdy w wymienionym wyżej badaniu kontrolowanym placebo stosowano większe dawki niż 13,3 mg/24 h, obserwowano częściej bezsenność, i niewydolność serca niż po zastosowaniu dawki 13,3 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu rywastygminy w postaci plastrów transdermalnych 13,3 mg/24 h niż po placebo.

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

Podrażnienie skóry:

W podwójnie ślepej, kontrolowanym badaniu klinicznym, reakcje w miejscu podania miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. U pacjentów stosujących rywastygminę w plastrach, przypadki reakcji w miejscu podania prowadzące do przerwania terapii sięgały 2,3%. Częstość występowania reakcji w miejscu podania prowadzące do przerwania terapii była większa wśród populacji pacjentów rasy azjatyckiej (odpowiednio 4,9% i 8,4% u Chińczyków i Japończyków).

W dwóch 24-tygodniowych badaniach klinicznych podwójnie ślepej próby z kontrolowanym placebo reakcje skórne były poddawane ocenie w skali podrażnienia skóry. U pacjentów leczonych rywastygminą w postaci plastrów transdermalnych, podrażnienia skóry miały z reguły nasilenie lekkie do umiarkowanego. Podrażnienie było ciężkie u 2,2% pacjentów leczonych rywastygminą w postaci plastrów transdermalnych biorących udział w tych badaniach, a u 3,7% 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznych z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub złego samopoczucia. Przedawkowanie rywastygminy w postaci systemów transdermalnych, plastrów wynikające z nieprawidłowego zastosowania lub błędnego dawkowania (naklejenie wielu plastrów jednocześnie) było obserwowane po wprowadzeniu do obrotu i rzadko w badaniach klinicznych.

Reakcje niepożądane zakończone zgonem były rzadko obserwowane przy przedawkowaniu rywastygminy, a związek przyczynowo- skutkowy z rywastygminą nie był do końca jasny. Objawy przedawkowania oraz wynik zdrowotny różni się o różnych pacjentów, a ciężkość następstwa działania niepożądanego nie jest przewidywalny na podstawie stopnia przedawkowania.

Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 3,4 godziny, oraz trwające około 9 godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w razie bezobjawowego przedawkowania natychmiast odlepić wszystkie plastry z systemów transdermalnym rywastygminy i nie nalepiać kolejnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. Jeśli wystąpią inne działania niepożądane, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W razie 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: inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

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

Rywastygmina działa na cholinoesterazy, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn podawana doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez doustną rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek maksymalnie do 6 mg dwa razy na dobę.

Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą w postaci doustnej, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność rywastygminy w postaci systemów transdermalnych u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, podwójnie ślepy, 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 podczas 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, ogólna całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np.: w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

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

* p≤0,05 w porównaniu z placebo

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

¹Na podstawie analizy ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynniki, oraz z wartościami wyjściowymi, jako współmienna. Ujemne zmiany ADAS-Cog wskazują na poprawę. Dodatnie zmiany ADCS-ADL wskazują na poprawę.

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

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną odpowiedzią w 24 tygodniowym badaniu przedstawiono w Tabeli 4. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano *a priori*, jako co najmniej czteropunktową

poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC i brak pogorszenia w skali ADCS-ADL.

Tabela 3

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

*p<0,05 w porównaniu z placebo

Jak wynika z modelu kompartmentowego, po zastosowaniu systemów transdermalnych w dawce 9,5 mg/24 h, narażenie na lek było podobne do narażenia obserwowanego po podaniu dawki doustnej 12 mg/dobę.

48-tygodniowe badanie kontrolowane porównawczą substancją czynną

U pacjentów biorących udział w badaniu kontrolowanym porównawczą substancją czynną wyjściowy wynik badania MMSE mieścił się w zakresie 10-24. Celem badania było porównanie skuteczności systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg/24 h z systemem transdermalnym w dawce 9,5 mg/24 h podczas 48-tygodniowej fazy leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których po wstępnej 24-48-tygodniowej fazie leczenia otwartego systemem transdermalnym w dawce podtrzymującej 9,5 mg/24 h nastąpiło pogorszenie stanu funkcjonalnego i zdolności poznawczych. Pogorszenie stanu funkcjonalnego było oceniane przez badacza, a pogorszenie zdolności poznawczych definiowano jako zmniejszenie wyniku badania MMSE o >2 punkty względem poprzedniej wizyty lub zmniejszenie tych wartości o >3 punkty względem wartości wyjściowych. Skuteczność oceniano za pomocą skali ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych) oraz skali ADCS-IADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*), służących do oceny aktywności, takich jak prowadzenie finansów domowych, przygotowanie posiłków, robienie zakupów, zdolność orientacji w otoczeniu, możliwość pozostawania bez opieki. W Tabeli 4 podsumowano wyniki dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta		Rywastygmina 15 cm ²		Rywastygmina 10 cm ²		Rywastygmina 15 cm ²		Rywastygmina 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	
ADAS-Cog									

	Wartość wyjściowa	265	27,5	271	25,8		
Tydzień 48	Wartość	265	23,1	271	19,6		
	Zmiana	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8;3,6) 0,002*

CI – przedział ufności.

DLSM – różnica w średniej najmniejszych kwadratów.

LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Wyniki w skali ADAS-cog: Ujemna wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie Rywastygminy 15 cm² w porównaniu z Rywastygminą 10 cm².

Wyniki w skali ADCS-IADL: Dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie Rywastygminy 15 cm² w porównaniu z Rywastygminą 10 cm².

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

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

* p<0,05 Źródło danych: Badanie D2340-Tabela 11-6 i Tabela 11-7

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z systemu transdermalnego przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godzinę. Stężenie maksymalne C_{max} osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie plastra na nowy, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego 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 praktycznie 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 czynnik 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/24h. Wskaźnik fluktuacji (FI), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) wyniósł 0,58 dla rywastygminy w dawce 4,6 mg/24 h (systemy transdermalne) i 0,77 dla rywastygminy w dawce 9,5 mg/24 (systemy transdermalne) oraz 0,77 dla rywastygminy w dawce 13,3 mg/24h, 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 międzypersoniczna w zakresie parametrów farmakokinetycznych rywastygminy po podaniu pojedynczej dawki (znormalizowanej do dawki/kg mc.) wynosiła 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) po nalepieniu plastra w porównaniu do odpowiednio 74% i 103% po podaniu postaci doustnej.

Międzyosobnicza zmienność w stanie stacjonarnym w badaniu z otępieniem typu alzheimerowskiego wynosiła co najwyżej 45% (C_{max}) i 43% (AUC_{0-24 h}) po zastosowaniu systemu transdermalnego oraz odpowiednio 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy narażeniem na substancję czynną w stanie stacjonarnym (rywastygmina i metabolit NAP226-90) a masą ciała. W porównaniu z pacjentem o masie ciała 65 kg, stężenie rywastygminy w stanie stacjonarnym u pacjenta

z masą ciała 35 kg będzie około dwukrotnie większe, natomiast u pacjenta z masą ciała 100 kg będzie ono w przybliżeniu o połowę mniejsze. Wpływ masy ciała na narażenie na substancję czynną sugeruje zachowanie szczególnej uwagi w podczas zwiększania dawki leku u pacjentów z małą masą ciała (patrz punkt 4.4).

Pole pod krzywą (AUC_{∞}) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy plaster 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 ani 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.

Biotransformacja

Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana z okresem półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynoszącym około 3,4 godziny po zdjęciu plastra. 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, powstaje metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinesterazy (<10%). Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają nieznaczną rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dawki dożylnej 0,2 mg i zmniejszał się 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 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 podaniu przezskórnym tworzy się mniejsza ilość NAP226-90, prawdopodobnie ze względu na brak metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, co ma miejsce po podaniu doustnym.

Eliminacja

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na ekspozycję na działanie rywastygminy 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 ponad dwukrotnie większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych.

Po podaniu doustnym 3 mg lub 6 mg jednorazowo, średni klirens po podaniu doustnym rywastygminy był 46-63% mniejszy u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (n=10, 5-12 w skali Child-Pugh, potwierdzona biopsją) niż u pacjentów zdrowych (n=10).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem produktu rywastygminy w postaci systemów transdermalnych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Bazując na populacji analizowanej, klirens kreatyniny nie wykazuje żadnego jednoznacznego wpływu na stężenie rywastygminy lub jej metabolitów w stanie stacjonarnym. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

W badaniach z doustnym i miejscowym podaniem rywastygminy myszom oraz w badaniu z doustnym podaniem leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie leku w 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, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano wpływu na płodność i reprodukcję zarówno w pokoleniu rodziców jak i u ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przezskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło i są uznawane jako czynnik nie działający uczulająco na skórę. W innych badaniach toksycznego wpływu na skórę obserwowano łagodne działanie podrażniające na skórę zwierząt laboratoryjnych, w tym także u osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania łagodnego rumienia skóry u pacjentów pod wpływem rywastygminy w postaci systemów transdermalnych. W badaniu na królikach wykazano potencjalną zdolność rywastygminy do wywoływania łagodnych podrażnień oczu lub 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

Warstwa zawierająca substancje czynną:

Warstwa przylegająca akrylowa

Butylu metakrylanu i metylu metakrylanu kopolimer

Warstwa przylegająca:

Warstwa przylegająca silikonowa

Warstwy zewnętrzne:

Poliester

Poliester pokryty fluorem

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać plaster w saszetce aż do momentu użycia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie

Każdy system transdermalny Permente (4,6 mg/24h i 9,5 mg/24h) plaster jest pakowany pojedynczo w zgrzewaną na gorąco saszetkę z folii wielowarstwowej papier/PET/Aluminium/PAN.

Opakowanie zewnętrzne

Saszetki są pakowane w pudełko tekturowe.

Produkt dostępny jest w opakowaniach zawierających 7,10, 30, 60 lub 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zużyte plastry powinny być złożone na pół, strona przylepną do wewnątrz, umieszczone w oryginalnej saszetce i usunięte w bezpieczny sposób, w miejsce niewidoczne i niedostępne dla dzieci. Wszelkie zużyte lub niewykorzystane resztki produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen IPCo S.àr.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:
4,6 mg/24 h: 21172
9,5 mg/24 h: 21173

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-05-03

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

2016-04-02