CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evertas, 13,3 mg/24 h, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 13,3 mg rywastygminy przez 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 12,8 cm^2 zawiera 19,2 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Każdy plaster jest cienkim systemem transdermalnym typu matrycowego o okrągłym kształcie. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor jasnobrązowy.

Każdy plaster ma pomarańczowy napis „RIV-TDS 13.3 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 produktów leczniczych, podawanych pacjentom z otępieniem, leczenie rywastygminą można rozpoczynać wyłącznie, jeśli pacjent ma opiekuna, który może podawać produkt leczniczy i kontrolować przebieg leczenia.

Dawkowanie

System transdermalny	**Ilość uwalnianej rywastygminy *in vivo* w ciagu 24 h**
Evertas, 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Evertas, 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Evertas, 13,3 mg/24 h	13,3 mg

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

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

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

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

Leczenie należy czasowo przerwać w razie stwierdzenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, aż do chwili ich ustąpienia. Można wznowić leczenie tą samą dawką przy użyciu systemu transdermalnego, jeśli przerwa w stosowaniu produktu leczniczego trwała nie dłużej niż 3 dni. W przeciwnym razie należy rozpocząć leczenie od stosowania 4,6 mg/24 h.

Zamiana leczenia kapsułkami lub roztworem doustnym na plastry systemu transdermalnego
Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt Evertas w postaci systemów transdermalnych według następującego schematu postępowania:
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 3 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 6 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu stałą, dobrze tolerowaną dawkę 9 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka doustna 9 mg/dobę nie jest stabilna i dobrze tolerowana, zaleca się zamianę leczenia na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 12 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h.

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

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

Szczególne grupy pacjentów
- Dzieci i młodzież: brak uzasadnienia do zastosowania rywastygminy u dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.
- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: należy zachować szczególną ostrożność zwiększając dawkę leku u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg do wielkości powyżej zalecanej skutecznej dawki 9,5 mg/24 h (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych może być u nich większe.
- Zaburzenia czynności wątroby: ze względu na zwiększenie ekspozycji w łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji. U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować szczególną

ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- Zaburzenia czynności nerek: nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem
Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci plastrów były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji, a nawet, choć rzadko, prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości wypadków 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 po rozpoczęciu leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania produktu leczniczego, jeśli szybko ustali się rozpoznanie i rozpocznie leczenie. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Zmniejszenie masy ciała
Podczas przyjmowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, u pacjentów z chorobą Alzheimera może dojść do utraty masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta w czasie leczenia rywastygminą w postaci systemów transdermalnych.

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

Inne działania niepożądane
Należy zachować ostrożność przepisując produkt Evertas, systemy transdermalne:
- pacjentom z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8);
- pacjentom z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub pacjentom ze skłonnościami do tych chorób, ponieważ rywastygmina może nasilać wydzielanie soku żołądkowego (patrz punkt 4.8);
- pacjentom ze skłonnościami do 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 przylepienia
Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przylepienia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

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

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklejenia plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na zwiększone nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

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

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

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności
Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się plastrami Evertas, systemy transdermalne (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W razie kontaktu produktu 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 grupy pacjentów:
- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe (patrz punkt 4.2). Należy ostrożnie zwiększać dawkę u tych pacjentów i monitorować ich celem wykrycia działań niepożądanych (np. nadmiernych nudności lub wymiotów), a jeśli takie działania niepożądane wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego ustalania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki przeciwarytmiczne 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 przeciwpsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cyzapryd, 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. Podawanie rywastygminy w postaci doustnej nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy w postaci doustnej i digoksyny nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.
Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak: leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, 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 ani ze 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 z udziałem butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy taka sytuacja zachodzi również u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo, czy rywastygmina nie przenika do mleka ludzkiego. Dlatego kobiety stosujące 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 1 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1

000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy, drżenie, senność
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha
Niezbyt często	Wrzód żołądka
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Częstość nieznana	Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu nalepienia (np. rumień*, świąd*, obrzęk*, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepiania), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, utrata masy ciała
Rzadko	Upadki

*W 24-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów narodowości japońskiej rumień w miejscu naklejenia plastra, obrzęk w miejscu naklejenia plastra i świąd w miejscu naklejenia plastra zgłaszano jako działania „bardzo częste".

Opis wybranych działań niepożądanych
Gdy w wymienionym wyżej badaniu kontrolowanym placebo stosowano 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 z większą częstością po zastosowaniu rywastygminy w postaci systemów 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 przypadki ciężkich wymiotów związane z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

Podrażnienie skóry
W kontrolowanych badaniach klinicznych z podwojnie ślepą próbą, reakcje w miejscu naklejenia systemu transdermalnego miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia wyniosła ≤2,3% u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci systemów transdermalnych. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia była większa w populacji azjatyckiej, wynosząc 4,9% i 8,4% odpowiednio u pacjentów z Chin i Japonii.

W dwóch 24-tygodniowych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, reakcje skórne oceniano podczas każdej wizyty, korzystając ze skali podrażnienia skóry. Podrażnienia skóry występujące u pacjentów leczonych rywastygminą w postaci systemów transdermalnych miały w większości przypadków nasilenie lekkie lub łagodne. Podrażnienia skóry oceniono jako ciężkie u ≤ 2,2% pacjentów uczestniczących w tych badaniach oraz u ≤3,7% pacjentów leczonych rywastygminą w postaci systemów transdermalnych w badaniu z udziałem populacji japońskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C
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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
W większości przypadków nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem rywastygminy w postaci doustnej i prawie u wszystkich tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach 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 biegunkę, 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, drgania pęczkowe mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia tętniczego, omamów lub złego samopoczucia. Po wprowadzeniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego do obrotu i w rzadkich przypadkach w badaniach klinicznych odnotowano przedawkowanie produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego/błędnego podania (zastosowanie kilku plastrów w tym samym czasie).

Postępowanie
Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 3,4 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w razie bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie plastry transdermalne Evertas i nie naklejać kolejnych systemów transdermalnych 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 przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylne 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako odtrutki.

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, jak się uważa, 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.

Rywastygmina czasowo inaktywuje cholinoesterazy, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego. U zdrowych młodych mężczyzn produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez doustną rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo- rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą 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 badaniu głównym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą.

Badanie 24-tygodniowe, kontrolowane placebo
Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym placebo uzyskali wynik z przedziału 10-20 w badaniu MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*). Skuteczność 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 pracach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami). 24 - tygodniowe wyniki trzech narzędzi oceny podsumowano w Tabeli 2.

Populacja ITT-LOCF	**Rywastygmina w postaci systemów transdermalnych 9,5 mg/24 h n=251**	**Rywastygmina w postaci kapsułek 12 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=254)	(n=281)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Wartość p w porównaniu z placebo	0,013*[1]	0,039*1	

* p≤0,05 w porównaniu z placebo

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

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

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

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną odpowiedzią w 24-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo przedstawiono w Tabeli 3. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano a priori, jako co najmniej czteropunktową poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC i brak pogorszenia w skali ADCS-ADL.

Tabela 3

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

* p≤0,05 w porównaniu z placebo

Jak wynika z modelu kompartmentowego, po zastosowaniu systemów transdermalnych 9,5 mg/24 h, narażenie na lek było podobne do narażenia 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 dla dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta			**Rywastygmina w postaci plastra15 cm^2 N = 265**		**Rywastygmina w postaci plastra 10 cm^2 N = 271**		**Rywastygmina w postaci plastra 15 cm^2**		**Rywastygmina w postaci plastra 10 cm^2**
			n	**Średnia**	**n**	**Średnia**	**DLSM**	**95% Cl**	**Wartość p**
ADAS-Cog									
LOCF		Wartość wyjściowa	264	34,4	268	34,9			
	DB-tydzień 48	Wartość	264	38,5	268	39,7			
		Zmiana	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF		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 cm^2 w porównaniu z rywastygminą 10 cm^2.
Wyniki w skali ADCS-IADL: Dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 15 cm^2 w porównaniu z rywastygminą 10 cm^2.

N oznacza liczbę pacjentów, u których dokonano oceny w stanie wyjściowym (ostatnia ocena we wstępnej, otwartej fazie leczenia) i co najmniej 1 oceny po ocenie wyjściowej (dla LOCF).
DLSM, 95% CI oraz wartość p podano na podstawie modelu ANCOVA (analiza kowariancji) z uwzględnieniem kraju i wyjściowego wyniku w skali ADAS-cog.
* $p<0,05$
Źródło danych: Badanie D2340-Tabela 11-6 i Tabela 11-7

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań 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 systemów transdermalnych 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 plastra będzie szybsze niż jej wydalanie, po czym stężenie w osoczu zaczyna ponownie zwiększać się osiągając kolejny szczyt po około 8 godzinach. W stanie stacjonarnym najmniejsze stężenia stanowią około 50% stężeń maksymalnych, inaczej niż po podaniu doustnym, gdy pomiędzy kolejnymi dawkami stężenia zmniejszają się praktycznie do zera. Chociaż 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/24 h. Wskaźnik fluktuacji (FI, ang. Fluctuation Index), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami [$(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$] wyniósł 0,58 dla rywastygminy 4,6 mg/24 h w postaci systemów transdermalnych, 0,77 dla rywastygminy 9,5 mg/24 h w postaci systemów transdermalnych i 0,72 dla rywastygminy 13,3 mg/24 h w postaci systemów transdermalnych, co świadczy o dużo mniejszych wahaniach 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 porównana do ilości (mg) rywastygminy zawartej w kapsułce w odniesieniu do stężenia w osoczu uzyskiwanego po 24 godzinach.

Zmienność międzyosobnicza w zakresie parametrów farmakokinetycznych rywastygminy po podaniu pojedynczej dawki (znormalizowanej do dawki/kg mc.) wynosiła 43% (C_{max}) i 49% ($AUC_{0-24\,h}$) po nalepieniu plastra w porównaniu do, odpowiednio, 74% i 103% po podaniu postaci doustnej. Międzyosobnicza zmienność w stanie stacjonarnym w badaniu z otępieniem typu alzheimerowskiegio 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 między 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 potrzebę zachowania szczególnej uwagi w czasie zwiększania dawki leku u pacjentów z małą masą ciała (patrz punkt 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 o 20-30% mniejsze, gdy nalepiano na skórę brzucha lub uda.
Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy ani metabolitu NAP226-90 w osoczu pacjentów z chorobą Alzheimera, z wyjątkiem tego, że stężenia w osoczu na drugi dzień leczenia systemem transdermalnym były większe niż w pierwszym dniu.

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

Metabolizm
Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana z okresem półtrwania 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 *in vitro* oraz 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 nalepieniu systemu transdermalnego w porównaniu do 3,5 po podaniu doustnym, co wskazuje na znacznie mniejszy metabolizm po podaniu przezskórnym w porównaniu z leczeniem doustnym. Po nalepieniu systemu transdermalnego tworzy się mniejsza ilość NAP226-90, prawdopodobnie ze względu na brak metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, w przeciwieństwie do podania doustnego.

Eliminacja
Śladowe ilości rywastygminy w postaci niezmienionej są obecne w moczu; wydalanie nerkowe metabolitów stanowi główną drogę eliminacji po nalepieniu systemu transdermalnego. Po doustnym podaniu rywastygminy znakowanej ^{14}C, 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 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.

Szczególne populacje

Osoby 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 było ponad dwukrotnie większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 3 mg lub 6 mg, średni klirens rywastygminy był o około 46-63% mniejszy u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (n=10, wynik 5-12 w skali Childa-Pugha, potwierdzony biopsją) niż u osób zdrowych (n=10).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po doustnym i miejscowym podaniu wielokrotnych dawek leku myszom, szczurom, królikom, psom i świniom 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 10^4 razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były ujemne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach z doustnym i miejscowym podaniem rywastygminy myszom oraz w badaniu z doustnym podaniem leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie leku 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 z rywastygminą w postaci doustnej, podawaną samcom i samicom szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przezskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło i uważa się, że nie mają działania uczulającego. W innych badaniach toksycznego wpływu na skórę obserwowano łagodne działanie podrażniające na skórę zwierząt laboratoryjnych, w tym także osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania łagodnego rumienia skóry pacjentów pod wpływem rywastygminy w postaci systemów transdermalnych.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa aktywna:
-Kopolimer akrylanu 2-etyloheksylu i octanu winylu

Warstwa matrycy adhezyjnej:
-Poliizobuten o średniej masie cząsteczkowej
-Poliizobuten o dużej masie cząsteczkowej
-Krzemionka koloidalna bezwodna
-Parafina ciekła lekka

Warstwa zewnętrzna:
-Polietylen/żywica termoplastyczna/Aluminium pokryta poliestrem

Warstwa zabezpieczająca (usuwalna):
-Poliester pokryty polimerem fluorowym

Pomarańczowy tusz

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby zapobiec zmniejszeniu przyczepności systemu transdermalnego w miejscu jego nalepienia nie należy stosować żadnych kremów, balsamów ani pudrów.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Do czasu użycia plaster (system transdermalny) należy przechowywać w saszetce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda saszetka o utrudnionym dostępie dla dzieci jest wykonana z wielowarstwowego materiału laminowanego składającego się z papieru/poli(tereftalanu etylenu)/aluminium/poliakrylonitrylu lub z papieru/warstwy adhezyjnej/poli(tereftalanu etylenu)/polietylenu/aluminium/LasPolD. W każdej saszetce znajduje się jeden plaster.

Dostępne w opakowaniach zawierających 30 saszetek oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 60 (2x30) lub 90 (3x30) saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Zużyte plastry należy złożyć na pół powierzchnią przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26959

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2022