

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. , 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy system transdermalny uwalnia 4,6 mg rywastygminy przez 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 4,15 cm² zawiera 7,17 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Prostokątne plastry, o rozmiarze około 2,5 cm na 1,8 cm, z zaokrąglonymi rogami. Każdy plaster składa się z warstw: usuwalnej, przezroczystej warstwy ochronnej, przylepnej warstwy matrycowej, która zawiera produkt leczniczy oraz zewnętrznej warstwy zabezpieczającej. Zewnętrzna warstwa zabezpieczająca jest przezroczysta do półprzezroczystej i oznakowana powtarzalnym nadrukiem „R5”.

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 powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Tak jak w każdym przypadku leczenia chorego z otępieniem, można podjąć leczenie rywastygminą jedynie wtedy, gdy chory ma opiekuna, który będzie regularnie podawać lek i monitorować przebieg terapii.

Dawkowanie

System transdermalny	Dawka rywastygminy uwalniana <i>in vivo</i> przez 24 h
rywastygmina 4,6 mg/24 h	4,6 mg
rywastygmina 9,5 mg/24 h	9,5 mg
rywastygmina 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

* obecnie nie jest dostępny system transdermalny Rivastigmine 3M Health Care Ltd. uwalniający 13,3 mg/24h, ale mogą być dostępne produkty tej mocy innych podmiotów.

Dawka początkowa

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

Dawka podtrzymująca

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia i, jeśli zdaniem lekarza prowadzącego, leczenie to jest dobrze tolerowane, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, czyli do zalecanej skutecznej dawki dobowej, której przyjmowanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta występują korzyści z leczenia.

Zwiększanie dawki

Dawka 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 (w ocenie lekarza) podczas leczenia zalecaną dawką dobową 9,5 mg/24 h (patrz punkt 5.1).

Należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania rywastygminy. Przerwanie leczenia należy rozważyć także w sytuacji, gdy nie stwierdza się już dowodów na terapeutyczne działanie leku, pomimo stosowania optymalnej dawki.

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

Zamiana leczenia z kapsułek lub roztworu doustnego 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 lek na produkt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemów transdermalnych według następującego schematu postępowania:

- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 3 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 6 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu stałą, dobrze tolerowaną dawkę 9 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka doustna 9 mg/dobę nie jest stabilna i dobrze tolerowana, zaleca się zamianę leczenia na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 12 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h.

Po zamianie na plastry systemu transdermalnego w dawce 4,6 mg/24 h, jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, należy zwiększyć dawkę do 9,5 mg/24 h, co stanowi zalecaną skuteczną dawkę leku.

Zaleca się, aby pierwszy plaster systemu transdermalnego przykleić w kolejnym dniu po przyjęciu ostatniej dawki doustnej leku.

Szczególne populacje pacjentów

- Dzieci i młodzież: brak uzasadnienia do zastosowania produktu leczniczego Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 i większe jest prawdopodobieństwo konieczności przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.
- Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

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

Nie należy przyklejać plastra na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub skaleczoną. 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 produktu leczniczego:

- 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 w danym czasie (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 przylegają 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 ciepła (takich jak: nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).
- Plastra nie należy ciąć na kawałki.

4.3 Przeciwwskazania

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

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia 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 rozpocząć, ponownie 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 systemu transdermalnego 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 leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego (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. Pacjentom z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki można pomóc dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerywaniem podawania leku, jeśli szybko ustali się rozpoznanie i wdroży leczenie. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Zmniejszenie 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego.

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego:

- 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 aplikacji

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklejenia 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. Niemniej jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

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

Pacjentom, u których rozwinęły się reakcje miejscowe wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, i którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można podać rywastygminę w postaci doustnej, dopiero gdy wynik testu alergicznego okaże się ujemny, i wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim. Jest możliwe, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę po kontakcie z zawierającymi ją plastrami nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki rozległych skórnych reakcji nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się produktem Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce

wodą z mydłem. W razie kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z plasterem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Szczególne populacje pacjentów:

- U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe (patrz punkt 4.2). Należy ostrożnie zwiększać dawkę u tych pacjentów i obserwować ich w celu wykrycia działań niepożądanych (np. nadmiernych nudności lub wymiotów), a jeśli takie działania niepożądane wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie plastra 4,6 mg/24 h zarówno jako dawkę wstępną, jak i jako dawkę **maksymalną**.
- Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie plastra 4,6 mg/24 h zarówno jako dawkę wstępną, jak i jako dawkę **maksymalną**.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań z produktem Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego, plastra dotyczących interakcji.

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działania leków zwiadcujących mięśnie o działaniu analogicznym do sukcylnylocholiny stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to potrzebne.

Ze względu na działania farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; może ona wpływać na działanie przeciwoholinergicznych produktów leczniczych.

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

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zubożniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, beta-adrenolityki, 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, jej interakcje metaboliczne z innymi produktami leczniczymi wydają się mało prawdopodobne, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych przeprowadzonych na szczurach obserwowano 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. Nie wiadomo czy rywastygmina nie przenika do mleka kobiecego. W związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

U szczurów i królików nie obserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek toksycznych dla matek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności prowadzenia pojazdów lub zaburzać zdolności obsługi maszyn. Dodatkowo rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność. 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 do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania plastrów z rywastygminą są reakcje skórne w miejscu naklejenia plastra (zazwyczaj łagodne do umiarkowanego miejscowe zaczerwienienie skóry pod plastrem). 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 określono następująco: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 854 pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych kontrolowanych placebo i z aktywną kontrolą, z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego, przez okres 24-48 tygodni oraz z danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy
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, rozlane skórne reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu przyklejenia (np. rumień, świąd, obrzęk, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu przyklejenia), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Upadek

Opis wybranych działań niepożądanych

Gdy w wymienionym wyżej badaniu kontrolowanym placebo stosowano dawki większe niż 13,3 mg/24 h, bezsenność i niewydolność serca obserwowano częściej niż po zastosowaniu 13,3 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu plastrów systemu transdermalnego 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 systemu transdermalnego: senność, złe samopoczucie, drżenie, splątanie, nasilone pocenie się (często); wrzody dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); krwawienie z przewodu pokarmowego (bardzo rzadko) oraz przypadki ciężkich wymiotów związanych z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

Podrażnienie skóry

W 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, podczas każdej wizyty u lekarza oceniano reakcje skórne za pomocą skali podrażnienia skóry, oceniającej rumień, obrzęk, złuszczenie, pęknięcia, świąd oraz ból/kłucie/pieczenie w miejscu przyklejenia plastra. Najczęściej obserwowanym objawem był rumień, który u znacznej większości pacjentów ustępował w ciągu 24 godzin. W 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu najczęściej obserwowanymi objawami (w skali oceniającej podrażnienia skóry) po zastosowaniu rywastygminy 9,5 mg/24 h, w postaci plastrów systemu transdermalnego był bardzo nieznaczny (21,8%), łagodny (10,5%) lub umiarkowany (6,5%) rumień lub bardzo nieznaczny (11,9%), łagodny (7,3%) lub umiarkowany (5,0%) świąd. Do najczęstszych ciężkich objawów po zastosowaniu rywastygminy w postaci plastrów 9,5 mg/24 h należał świąd (1,7%) i rumień (1,1%). Większość reakcji skórnych była ograniczona do miejsca naklejenia plastra, a przerwanie leczenia z powodu tych działań miało miejsce zaledwie u 2,4% pacjentów z grupy rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny.

W 48-tygodniowym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą odnotowano zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna, jako działania niepożądane, przypadki podrażnienia skóry. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami związanymi z podrażnieniem skóry w pierwszych 24 tygodniach trwania podwójnie zaślepionej próby z zastosowaniem rywastygminy 13,3 mg/24 h, system transdermalny i rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny były odpowiednio: rumień w miejscu przyklejenia plastra (5,7% wobec 4,6%) oraz świąd w miejscu przyklejenia plastra (3,6% wobec 2,8%). Z czasem

(>24 tygodni) te wartości procentowe zmniejszyły się zarówno w grupie rywastygminy 13,3 mg/24 h, system transdermalny, jak i rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny i wyniosły odpowiednio: rumień w miejscu przyklejenia plastra - 0,8% wobec 1,6% oraz świąd w miejscu przyklejenia plastra - 0,4% wobec 1,2%. Świąd w miejscu przyklejenia plastra był przyczyną przerwania leczenia przez 1,1% pacjentów z każdej grupy podczas całej 48-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia. Reakcje w miejscu przyklejenia plastra były w większości łagodne do umiarkowanych, ciężkie reakcje wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów.

Nie jest możliwe przeprowadzenie bezpośredniego porównania częstości występowania zdarzeń związanych z podrażnieniem skóry, z powodu różnic w zastosowanych metodach zbierania danych.

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 poprzez krajowy system zgłaszania wymieniony w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków przypadkowego przedawkowania rywastygminy w postaci doustnej nie obserwowano klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Jeśli objawy przedawkowania wystąpiły, to były to: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku rywastygmina w postaci doustnej została przyjęta w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły całkowicie w ciągu 24 godzin. Po wprowadzeniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego do obrotu odnotowano przedawkowania produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego/błédnego podania (zastosowanie kilku plastrów w tym samym czasie). Typowe objawy zgłaszane w takich przypadkach są podobne do tych obserwowanych po przedawkowaniu rywastygminy w postaci doustnej.

Leczenie

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. i nie nakładać kolejnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie wystąpienia innych działań niepożądanych, należy zastosować leczenie objawowe, gdy zajdzie potrzeba.

W wypadku ciężkiego przedawkowania można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy, jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholin, uwalnianie 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 oddziałuje z docelowymi enzymami, łącząc się z nimi za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje czasową inaktywację enzymu. 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 (najwyższa badana dawka). 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 systemu transdermalnego u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu głównym i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym.

Badanie 24-tygodniowe, kontrolowane placebo

Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym placebo uzyskali wynik z przedziału 10-20 w badaniu MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*). Skuteczność leku oceniano w regularnych odstępach czasu za pomocą niezależnych, specyficznych narzędzi oceny, stosowanych w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, ogólna całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w pracach 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

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

Średnia zmiana w tygodniu $24 \pm$ SD	$-0,1 \pm 9,1$	$-0,5 \pm 9,5$	$-2,3 \pm 9,4$
Wartość p w porównaniu z placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ w porównaniu z placebo

ITT (ang. *Intent-To-Treat*) wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia;

LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*) ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

¹ Na podstawie analizy ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynnikami 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 Elteren) ze stratyfikacją według kraju. Wyniki ADCS-CGIC <4 wskazują na poprawę.

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

Tabela 3

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

* $p < 0,05$ w porównaniu z placebo

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

48-tygodniowe badanie kontrolowane porównawczą substancją czynną

U pacjentów biorących udział w badaniu z aktywną kontrolą wyjściowy wynik badania MMSE mieścił się w zakresie 10-24. Celem badania było porównanie skuteczności systemu transdermalnego w dawce 13,5 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 plastrami systemu transdermalnego 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 domowych finansów, przygotowanie posiłków, robienie zakupów, orientowanie się w otoczeniu, możliwość pozostawania bez opieki. W Tabeli 4 podsumowano wyniki dla dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta		Rywastygmina 13,3 mg/24 h n = 265		Rywastygmina 9,5 mg/24 h n = 271		Rywastygmina 13,3 mg/24 h		Rywastygmina 9,5 mg/24 h
		n	Średnia	n	Średnia	DLSM	95% CI	Wartość p
ADAS-Cog								
LOCF	Wartość wyjściowa	264	34,4	268	34,9			
	DB-tydzień 48.	264	38,5	268	39,7			
	Zmiana	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Wartość wyjściowa	265	27,5	271	25,8			
	Tydzień 48.	265	23,1	271	19,6			
	Zmiana	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

CI – przedział ufności.

DLSM – różnica w średniej najmniejszych kwadratów.

LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Wyniki w skali ADAS-cog: ujemna wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 13,3 mg/24h w porównaniu z rywastygminą 9,5 mg/24h.

Wyniki w skali ADCS-IADL: dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 13,3 mg/24h w porównaniu z rywastygminą 9,5 mg/24h.

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.

* $p < 0,05$

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 zawierającego rywastygminę przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym od 0,5 do 1 godziny. Stężenie maksymalne C_{max} osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zastąpieniu plastra nowym, 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), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ($(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$), wyniósł 0,58 dla plastrów (systemów

transdermalnych) rywastygminy 4,6 mg/24 h, 0,77 dla plastrów rywastygminy 9,5 mg/24 h i 0,72 dla plastrów rywastygminy 13,3 mg/24 h, co świadczy o dużo mniejszych wariacjach pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku ($FI=3,96$ (6 mg na dobę) oraz 4,15 (12 mg na dobę)).

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

Zmienność międzyosobnicza w zakresie parametrów farmakokinetycznych rywastygminy po podaniu pojedynczej dawki (znormalizowanej do dawki/kg mc.) wynosiła 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) po przyklejeniu plastra transdermalnego 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_{0-24h}) po zastosowaniu plastra 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 potrzebę zachowania szczególnej uwagi u pacjentów z małą masą ciała w czasie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

Pole pod krzywą (AUC_{∞}) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy plaster przyklejono na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było o 20-30% mniejsze, gdy był przyklejany na skórę brzucha lub uda.

Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy lub 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 słabo 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 plastrów (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%). 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 zmniejszał się do 70 l/h po dożylnej dawce 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 przyklejeniu plastra transdermalnego w porównaniu do 3,5 po podaniu doustnym, co wskazuje na znacznie mniejszy metabolizm po podaniu przezskórnym w porównaniu z leczeniem doustnym. Po przyklejeniu plastra na skórę 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 podaniu przez skórę. 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 wydalone z kałem.

Populacja osób w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego 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.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} i pole AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe u pacjentów z chorobą Alzheimera i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi; nie stwierdzono jednak żadnych różnic w C_{max} ani AUC rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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 w ludzkich limfocytach obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były ujemne.

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 plastrów systemu transdermalnego.

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. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przeskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Plastry transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło. W niektórych innych badaniach toksycznego wpływu na skórę obserwowano łagodne działanie podrażniające na skórę zwierząt laboratoryjnych, w tym także osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania łagodnego rumienia skóry u pacjentów po nalepieniu plastra z rywastygminą. Po podaniu do oczu królików w badaniu nad podrażnieniami oka, rywastygmina powodowała zaczerwienienie i obrzęk spojówek, zmętnienie rogówki i zwężenie źrenic utrzymujące się przez 7 dni. Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po przyklejeniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa zabezpieczająca (zewnątrzna):

- poliestr i etylu winylooctan

Przylepna warstwa matrycowa zawierająca produkt leczniczy:

- kopolimer akrylowy przylepny
- izopropylu mirystynian

Warstwa ochronna usuwalna:

- poliestr

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby zapobiec zmniejszeniu przyczepności systemu transdermalnego, w miejscu jego przyklejenia nie należy stosować 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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka zgrzewana na gorąco wykonana z laminatu papier/aluminium/ kopolimer akrylonitryl-metakrylan. W każdej saszetce znajduje się jeden plaster.

Dostępne w opakowaniach zawierających 7, 30, 60 i 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte plastry należy złożyć na pół warstwą przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić w bezpieczny sposób i w miejsce niewidoczne i niedostępne dla dzieci. Wszelkie zużyte i nieużyte plastry należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Wielka Brytania

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

EU/1/14/911/001
EU/1/14/911/002
EU/1/14/911/003
EU/1/14/911/004

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

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine 3M Health Care Ltd., 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy system transdermalny uwalnia 9,5 mg rywastygminy przez 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 8,3 cm² zawiera 14,33 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Prostokątne plastry, o rozmiarze około 3,5 cm na 2,6 cm, z zaokrąglonymi rogami. Każdy plaster składa się z warstw: usuwalnej, przezroczystej warstwy ochronnej, przylepnej warstwy matrycowej, która zawiera produkt leczniczy oraz zewnętrznej warstwy zabezpieczającej. Zewnętrzna warstwa zabezpieczająca jest przezroczysta do półprzezroczystej i oznakowana powtarzalnym nadrukiem „R10”.

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 powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Tak jak w każdym przypadku leczenia chorego z otępieniem, można podjąć leczenie rywastygminą jedynie wtedy, gdy chory ma opiekuna, który będzie regularnie podawać lek i monitorować przebieg terapii.

Dawkowanie

System transdermalny	Dawka rywastygminy uwalniana <i>in vivo</i> przez 24 h
rywastygmina 4,6 mg/24 h	4,6 mg
rywastygmina 9,5 mg/24 h	9,5 mg
rywastygmina 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

* obecnie nie jest dostępny system transdermalny Rivastigmine 3M Health Care Ltd. uwalniający 13,3 mg/24h, ale mogą być dostępne produkty tej mocy innych podmiotów.

Dawka początkowa

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

Dawka podtrzymująca

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia i, jeśli zdaniem lekarza prowadzącego. Leczenie to jest dobrze tolerowane, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, czyli do zalecanej skutecznej dawki dobowej, której przyjmowanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta występują korzyści z leczenia.

Zwiększanie dawki

Dawka 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 (w ocenie lekarza) podczas leczenia zalecaną dawką dobową 9,5 mg/24 h (patrz punkt 5.1).

Należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania rywastygminy. Przerwanie leczenia należy rozważyć także w sytuacji, gdy nie stwierdza się już dowodów na terapeutyczne działanie leku, pomimo stosowania optymalnej dawki.

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

Zamiana leczenia z kapsułek lub roztworu doustnego 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 lek na produkt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemów transdermalnych według następującego schematu postępowania:

- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 3 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 6 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu stałą, dobrze tolerowaną dawkę 9 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka doustna 9 mg/dobę nie jest stabilna i dobrze tolerowana, zaleca się zamianę leczenia na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 12 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h.

Po zamianie na plastry systemu transdermalnego w dawce 4,6 mg/24 h, jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, należy zwiększyć dawkę do 9,5 mg/24 h, co stanowi zalecaną skuteczną dawkę leku.

Zaleca się, aby pierwszy plaster systemu transdermalnego przykleić w kolejnym dniu po przyjęciu ostatniej dawki doustnej leku.

Szczególne populacje pacjentów

- Dzieci i młodzież: brak uzasadnienia do zastosowania produktu leczniczego Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 i większe jest prawdopodobieństwo konieczności przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.
- Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

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

Nie należy przyklejać plastra na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub skaleczoną. 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 produktu leczniczego:

- 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 w danym czasie (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 przylegają 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 ciepła (takich jak: nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).
- Plastra nie należy ciąć na kawałki.

4.3 Przeciwwskazania

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

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia 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 rozpocząć, ponownie 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 systemu transdermalnego były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji, a nawet, choć rzadko, prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości przypadków nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu polegały na nałożeniu nowego plastra bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu wielu plastrów jednocześnie. Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego (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. Pacjentom z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki można pomóc dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerywaniem podawania leku, jeśli szybko ustali się rozpoznanie i wdroży leczenie. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Zmniejszenie 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego.

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego:

- 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 aplikacji

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklejenia 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. Niemniej jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

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

Pacjentom, u których rozwinęły się reakcje miejscowe wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą i którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można podać rywastygminę w postaci doustnej, dopiero gdy wynik testu alergicznego okaże się ujemny i wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim. Jest możliwe, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę po kontakcie z zawierającymi ją plastrami nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki rozległych skórnych reakcji nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się produktem Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce

wodą z mydłem. W razie kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z plasterem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Szczególne populacje pacjentów:

- U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe (patrz punkt 4.2). Należy ostrożnie zwiększać dawkę u tych pacjentów i obserwować ich w celu wykrycia działań niepożądanych (np. nadmiernych nudności lub wymiotów), a jeśli takie działania niepożądane wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie plastra 4,6 mg/24 h zarówno jako dawkę wstępną, jak i jako dawkę **maksymalną**.
- Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie plastra 4,6 mg/24 h zarówno jako dawkę wstępną, jak i jako dawkę **maksymalną**.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań z produktem Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego, plastra dotyczących interakcji.

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działania leków zwiadcujących mięśnie o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to potrzebne.

Ze względu na działania farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; może ona wpływać na działanie przeciwoholinergicznych produktów leczniczych.

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

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zubojetniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, beta-adrenolityki, 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, jej interakcje metaboliczne z innymi produktami leczniczymi wydają się mało prawdopodobne, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych przeprowadzonych na szczurach obserwowano 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. Nie wiadomo czy rywastygmina nie przenika do mleka kobiecego. W związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

U szczurów i królików nie obserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek toksycznych dla matek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności prowadzenia pojazdów lub zaburzać zdolności obsługi maszyn. Dodatkowo, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność. 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 do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania plastrów z rywastygminą są reakcje skórne w miejscu naklejenia plastra (zazwyczaj łagodne do umiarkowanego miejscowe zaczerwienienie skóry pod plastrem). 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 określono następująco: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 854 pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych kontrolowanych placebo i z aktywną kontrolą, z rywastygminą w postaci systemu transdermalnego, przez okres 24-48 tygodni oraz z danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Częstość nieznana	Omamy, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Częstość nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy
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, rozlane skórne reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu przyklejenia (np. rumień, świąd, obrzęk, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu przyklejenia), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Upadek

Opis wybranych działań niepożądanych

Gdy w wymienionym wyżej badaniu kontrolowanym placebo stosowano dawki większe niż 13,3 mg/24 h, bezsenność i niewydolność serca obserwowano częściej niż po zastosowaniu 13,3 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu plastrów systemu transdermalnego 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 systemu transdermalnego: senność, złe samopoczucie, drżenie, splątanie, nasilone pocenie się (często); wrzody dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); krwawienie z przewodu pokarmowego (bardzo rzadko) oraz przypadki ciężkich wymiotów związanych z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

Podrażnienie skóry

W 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, podczas każdej wizyty u lekarza oceniano reakcje skórne za pomocą skali podrażnienia skóry, oceniającej rumień, obrzęk, złuszczenie, pęknięcia, świąd oraz ból/kłucie/pieczenie w miejscu przyklejenia plastra. Najczęściej obserwowanym objawem był rumień, który u znacznej większości pacjentów ustępował w ciągu 24 godzin. W 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu najczęściej obserwowanymi objawami (w skali oceniającej podrażnienia skóry) po zastosowaniu rywastygminy 9,5 mg/24 h, w postaci plastrów systemu transdermalnego był bardzo nieznaczny (21,8%), łagodny (10,5%) lub umiarkowany (6,5%) rumień lub bardzo nieznaczny (11,9%), łagodny (7,3%) lub umiarkowany (5,0%) świąd. Do najczęstszych ciężkich objawów po zastosowaniu rywastygminy w postaci plastrów 9,5 mg/24 h należał świąd (1,7%) i rumień (1,1%). Większość reakcji skórnych była ograniczona do miejsca naklejenia plastra, a przerwanie leczenia z powodu tych działań miało miejsce zaledwie u 2,4% pacjentów z grupy rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny.

W 48-tygodniowym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą odnotowano zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna, jako działania niepożądane przypadki podrażnienia skóry. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami związanymi z podrażnieniem skóry w pierwszych 24 tygodniach trwania podwójnie zaślepionej próby z zastosowaniem rywastygminy 13,3 mg/24 h, system transdermalny i rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny były odpowiednio: rumień w miejscu przyklejenia plastra (5,7% wobec 4,6%) oraz świąd w miejscu przyklejenia plastra (3,6% wobec 2,8%). Z czasem

(>24 tygodni) te wartości procentowe zmniejszyły się zarówno w grupie rywastygminy 13,3 mg/24 h, system transdermalny, jak i rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny i wyniosły odpowiednio: rumień w miejscu przyklejenia plastra - 0,8% wobec 1,6% oraz świąd w miejscu przyklejenia plastra - 0,4% wobec 1,2%. Świąd w miejscu przyklejenia plastra był przyczyną przerwania leczenia przez 1,1% pacjentów z każdej grupy podczas całej 48-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia. Reakcje w miejscu przyklejenia plastra były w większości łagodne do umiarkowanych, ciężkie reakcje wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów.

Nie jest możliwe przeprowadzenie bezpośredniego porównania częstości występowania zdarzeń związanych z podrażnieniem skóry, z powodu różnic w zastosowanych metodach zbierania danych.

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 poprzez krajowy system zgłaszania wymieniony w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków przypadkowego przedawkowania rywastygminy w postaci doustnej nie obserwowano klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Jeśli objawy przedawkowania wystąpiły, to były to: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów acetylocholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku rywastygmina w postaci doustnej została przyjęta w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły całkowicie w ciągu 24 godzin. Po wprowadzeniu rywastygminy w postaci systemu transdermalnego do obrotu odnotowano przedawkowania produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego/błédnego podania (zastosowanie kilku plastrów w tym samym czasie). Typowe objawy zgłaszane w takich przypadkach są podobne do tych obserwowanych po przedawkowaniu rywastygminy w postaci doustnej.

Leczenie

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. i nie nakładać kolejnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie wystąpienia innych działań niepożądanych, należy zastosować leczenie objawowe, gdy zajdzie potrzeba.

W wypadku ciężkiego przedawkowania można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy, jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholin, uwalnianie 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 oddziałuje z docelowymi enzymami, łącząc się z nimi za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje czasową inaktywację enzymu. 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 (najwyższa badana dawka). 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 systemu transdermalnego u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu głównym i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym.

Badanie 24-tygodniowe, kontrolowane placebo

Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym placebo uzyskali wynik z przedziału 10-20 w badaniu MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*). Skuteczność leku oceniano w regularnych odstępach czasu za pomocą niezależnych, specyficznych narzędzi oceny, stosowanych w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, ogólna całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w pracach 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 system transdermalny 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina kapsułki 12 mg na dobę n = 256	Placebo n = 282
ADAS-Cog			
Średnie wartości wyjściowe ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Wartość p w porównaniu z placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Średni wynik ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Wartość p w porównaniu z placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Średnie wartości wyjściowe ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0

Średnia zmiana w tygodniu $24 \pm$ SD	$-0,1 \pm 9,1$	$-0,5 \pm 9,5$	$-2,3 \pm 9,4$
Wartość p w porównaniu z placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ w porównaniu z placebo

ITT (ang. *Intent-To-Treat*) wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia;

LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*) ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

¹ Na podstawie analizy ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynnikami 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 Elteren) ze stratyfikacją według kraju. Wyniki ADCS-CGIC <4 wskazują na poprawę.

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

Tabela 3

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

* $p < 0,05$ w porównaniu z placebo

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

48-tygodniowe badanie kontrolowane porównawczą substancją czynną

U pacjentów biorących udział w badaniu z aktywną kontrolą wyjściowy wynik badania MMSE mieścił się w zakresie 10-24. Celem badania było porównanie skuteczności systemu transdermalnego w dawce 13,5 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 plastrami systemu transdermalnego 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 domowych finansów, przygotowanie posiłków, robienie zakupów, orientowanie się w otoczeniu, możliwość pozostawiania bez opieki. W Tabeli 4 podsumowano wyniki dla dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta		Rywastygmina 13,3 mg/24 h n = 265		Rywastygmina 9,5 mg/24 h n = 271		Rywastygmina 13,3 mg/24 h		Rywastygmina 9,5 mg/24 h
		n	Średnia	n	Średnia	DLSM	95% CI	Wartość p
ADAS-Cog								
LOCF	Wartość wyjściowa	264	34,4	268	34,9			
	DB-tydzień 48.	264	38,5	268	39,7			
	Zmiana	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Wartość wyjściowa	265	27,5	271	25,8			
	Tydzień 48.	265	23,1	271	19,6			
	Zmiana	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

CI – przedział ufności.

DLSM – różnica w średniej najmniejszych kwadratów.

LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Wyniki w skali ADAS-cog: ujemna wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 13,3 mg/24h w porównaniu z rywastygminą 9,5 mg/24h.

Wyniki w skali ADCS-IADL: dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie rywastygminy 13,3 mg/24h w porównaniu z rywastygminą 9,5 mg/24h.

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.

* $p < 0,05$

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 zawierającego rywastygminę przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym od 0,5 do 1 godziny. Stężenie maksymalne C_{max} osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zastąpieniu plastra nowym, 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 wydalenie, 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), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ($(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$) wyniósł 0,58 dla plastrów (systemów

transdermalnych) rywastygminy 4,6 mg/24 h, 0,77 dla plastrów rywastygminy 9,5 mg/24 h i 0,72 dla plastrów rywastygminy 13,3 mg/24 h, co świadczy o dużo mniejszych wariacjach pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku ($FI=3,96$ (6 mg na dobę) oraz 4,15 (12 mg na dobę)).

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

Zmienność międzyosobnicza w zakresie parametrów farmakokinetycznych rywastygminy po podaniu pojedynczej dawki (znormalizowanej do dawki/kg mc.) wynosiła 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) po przyklejeniu plastra transdermalnego 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_{0-24h}) po zastosowaniu plastra 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 potrzebę zachowania szczególnej uwagi u pacjentów z małą masą ciała w czasie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

Pole pod krzywą (AUC_{∞}) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy plaster przyklejono na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było o 20-30% mniejsze, gdy był przyklejany na skórę brzucha lub uda.

Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy lub 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 słabo 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 plastrów (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%). 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 zmniejszał się do 70 l/h po dożylnej dawce 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 przyklejeniu plastra transdermalnego w porównaniu do 3,5 po podaniu doustnym, co wskazuje na znacznie mniejszy metabolizm po podaniu przezskórnym w porównaniu z leczeniem doustnym. Po przyklejeniu plastra na skórę 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 podaniu przez skórę. 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 wydalone z kałem.

Populacja osób w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego 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.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemu transdermalnego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} i pole AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe u pacjentów z chorobą Alzheimera i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi; nie stwierdzono jednak żadnych różnic w C_{max} ani AUC rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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 w ludzkich limfocytach obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były ujemne.

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 plastrów systemu transdermalnego.

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. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przeskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Plastry transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło. W niektórych innych badaniach toksycznego wpływu na skórę obserwowano łagodne działanie podrażniające na skórę zwierząt laboratoryjnych, w tym także osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania łagodnego rumienia skóry u pacjentów po nalepieniu plastra z rywastygminą. Po podaniu do oczu królików w badaniu nad podrażnieniami oka, rywastygmina powodowała zaczerwienienie i obrzęk spojówek, zmętnienie rogówki i zwężenie źrenic utrzymujące się przez 7 dni. Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po przyklejeniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa zabezpieczająca (zewnątrzna):

- poliestr i etylu winylooctan

Przylepna warstwa matrycowa zawierająca produkt leczniczy:

- kopolimer akrylowy przylepny
- izopropylu mirystynian

Warstwa ochronna usuwalna:

- poliestr

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby zapobiec zmniejszeniu przyczepności systemu transdermalnego, w miejscu jego przyklejenia nie należy stosować 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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka zgrzewana na gorąco wykonana z laminatu papier/aluminium/kopolimer akrylonitryl-metakrylan. W każdej saszetce znajduje się jeden plaster.

Dostępne w opakowaniach zawierających 7, 30, 60 i 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte plastry należy złożyć na pół warstwą przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić w bezpieczny sposób i w miejsce niewidoczne i niedostępne dla dzieci. Wszelkie zużyte i nieużyte plastry należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Wielka Brytania

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

EU/1/14/911/005
EU/1/14/911/006
EU/1/14/911/007
EU/1/14/911/008

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

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

W chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu. Jeżeli jednak produkt znajduje się w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, podmiot odpowiedzialny przedkłada okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu.

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

• **Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że po zakończeniu wszelkich rozmów i uzgodnień z narodowymi organami kompetentnymi w każdym z krajów członkowskich, w których produkt leczniczy Rivastigmine 3M Health Care Ltd. został wprowadzony do obrotu, od momentu wprowadzenia na rynek systemu transdermalnego Rivastigmine 3M Health Care Ltd. wszyscy lekarze mogący

przepisywać produkt leczniczy Rivastigmine 3M Health Care Ltd. będą otrzymywać zestaw informacyjny zawierający następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Kartę przypominającą dla pacjenta
- Instrukcje dla pacjentów i ich opiekunów, wręczane razem z kartą przypominającą

Karta przypominająca dla pacjenta powinna zawierać następujące podstawowe informacje:

- Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć.
- Stosować tylko jeden plaster na dobę.
- Nie należy ciąć plastra na mniejsze kawałki.
- Mocno docisnąć plaster wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund.
- Jak używać karty przypominającej do zapisywania każdego przyklejenia i zdjęcia plastra.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd., 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden plaster o powierzchni 4,15 cm² zawiera 7,17 mg rywastygminy i dostarcza 4,6 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także poliester, etylu winylooctan, kopolimer akrylowy przylepny i izopropylu mirystynian.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 systemów transdermalnych, plastrów
30 systemów transdermalnych, plastrów
60 systemów transdermalnych, plastrów
90 systemów transdermalnych, plastrów

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/911/001 [7 saszetek]
EU/1/14/911/002 [30 saszetek]
EU/1/14/911/003 [60 saszetek]
EU/1/14/911/004 [90 saszetek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rivastigmine 3M Health Care Ltd., 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
rywastygmina
Podanie przezskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 plaster w saszetce

6. INNE

Należy przylepić jeden plaster na dobę. Przed przyklejeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd., 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden plaster o powierzchni 8,3 cm² zawiera 14,33 mg rywastygminy i dostarcza 9,5 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także poliester, etylu winylooctan, kopolimer akrylowy przylepny i izopropylu mirystynian.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 systemów transdermalnych, plastrów
30 systemów transdermalnych, plastrów
60 systemów transdermalnych, plastrów
90 systemów transdermalnych, plastrów

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/911/005 [7 saszetek]
EU/1/14/911/006 [30 saszetek]
EU/1/14/911/007 [60 saszetek]
EU/1/14/911/008 [90 saszetek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA POJANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rivastigmine 3M Health Care Ltd., 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster
rywastygmina
Podanie przezskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 plaster w saszetce

6. INNE

Należy przylepić jeden plaster na dobę. Przed przyklejeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rivastigmine 3M Health Care Ltd., 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster
Rivastigmine 3M Health Care Ltd., 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster
rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Jak stosować lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego pewne komórki nerwowe w mózgu obumierają, przez co dochodzi do zmniejszenia stężenia acetylocholino będącej neuroprzekaźnikiem (substancją umożliwiającą komunikowanie się komórek nerwowych między sobą). Działanie rywastygminy polega na blokowaniu enzymów powodujących rozpad acetylocholino: acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy. Blokując działanie tych enzymów, lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. umożliwia zwiększenie stężenia acetylocholino w mózgu, co pomaga w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera.

Lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego, postępującą chorobą mózgu, która stopniowo zaburza pamięć, zdolności intelektualne i zachowanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Kiedy nie stosować leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna na podobne leki (pochodne karbaminianu);
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza obszar skóry zajmowany przez plaster, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, opuchlizna, zaostrzy się stan zapalny skóry) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli dotyczy to pacjenta, należy powiedzieć lekarzowi i nie stosować leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci plastrów systemu transdermalnego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował nieregularny rytm pracy serca
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma lub ciężka choroba układu oddechowego
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe
- jeśli pacjent ma małą masę ciała
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji dotyczy pacjenta, lekarz może prowadzić dokładniejszą obserwację pacjenta w czasie stosowania tego leku.

Jeśli pacjent nie przyklejał plastra przez kilka dni, nie powinien przyklejać kolejnego plastra, zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży stosowanie leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego nie jest właściwe.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. może wpływać na działanie leków przeciwocholinergicznych. Niektóre z nich są stosowane w łagodzeniu skurczów żołądka (np. dicyklomina, w leczeniu choroby Parkinsona (np. amantadyna) lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej (np. difenhydramina, skopolamina lub meklizyna).

Jeśli w trakcie stosowania leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego zajdzie konieczność wykonania u pacjenta zabiegu chirurgicznego, należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leku, ponieważ lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie stosowanych podczas znieczulenia ogólnego.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy dokonać oceny korzyści ze stosowania leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego, uwzględniając możliwe działania leku na nieurodzone dziecko. Leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podczas stosowania leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. systemy transdermalne może powodować omdlenia lub silne splątanie. Jeśli pacjent czuje się słabo lub jest zdezorientowany, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać innych zadań wymagających koncentracji.

3. Jak stosować lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

UWAGA

- **Przed naklejeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć.**
- **Stosować tylko jeden plaster na dobę.**
- **Nie należy ciąć plastra na mniejsze kawałki.**
- **Mocno docisnąć plaster wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund.**

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, który plaster transdermalny Rivastigmine 3M Health Care Ltd. jest dla niego najlepszy.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Zalecana dawka dobową leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. to 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana, lekarz może rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/24h (obecnie nie są dostępne plastry Rivastigmine 3M Health Care Ltd. o takiej mocy, ale mogą być dostępne systemy transdermalne innych producentów).
- Wolno przyklejać tylko jeden plaster Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w danym czasie i należy zmieniać go na nowy co 24 godziny.

Podczas leczenia lekarz może zmieniać dawkę leku, aby dostosować ją do potrzeb danego pacjenta.

Jeśli pacjent nie przyklejał plastra przez trzy dni, nie powinien naklejać kolejnego plastra, zanim nie porozmawia o tym z lekarzem. Można wznowić leczenie plasterami o tej samej dawce, jeśli przerwa w leczeniu nie przekraczała trzech dni. W przeciwnym razie lekarz zaleci wznowienie leczenia lekiem Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w dawce 4,6 mg/24 h.

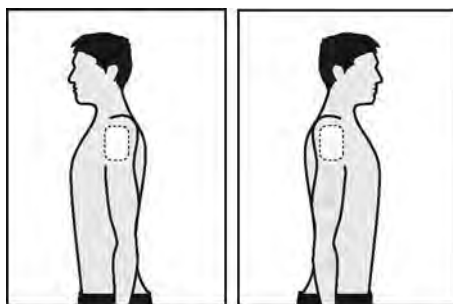
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. można stosować z pokarmem, pić i alkoholem.

Gdzie przykleić plaster Rivastigmine 3M Health Care Ltd. system transdermalny

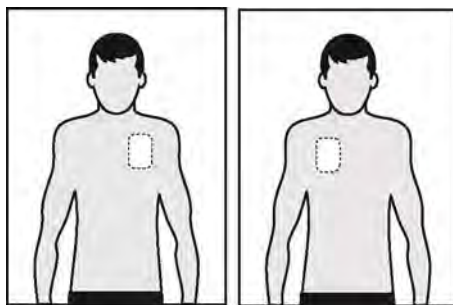
- Przed przyklejeniem plastra należy upewnić się, że skóra w miejscu planowanego naklejenia jest czysta, sucha i niewłosiona, oczyszczona z pudrów, olejków, kremów nawilżających lub płynów, które mogłyby uniemożliwić właściwe przyklejenie plastra, wolna od skaleczeń, wysypki i (lub) podrażnień.
- **Należy ostrożnie usunąć wszelkie przyklejone plastry przed nałożeniem nowego.** Większa ilość plastrów na ciele może narazić pacjenta na nadmierną, potencjalnie niebezpieczną ilość leku.
- Należy przykleić **JEDEN** plaster na dobę na **TYLKO JEDNO** z możliwych miejsc, zgodnie z podanymi niżej rysunkami:

Co 24 godzinach należy zdjąć stary plaster przed przyklejeniem JEDNEGO nowego plastra na TYLKO JEDNO z podanych niżej możliwych miejsc.

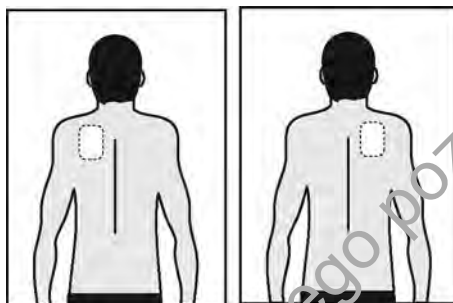
- górna część lewego ramienia **lub** górna część prawego ramienia



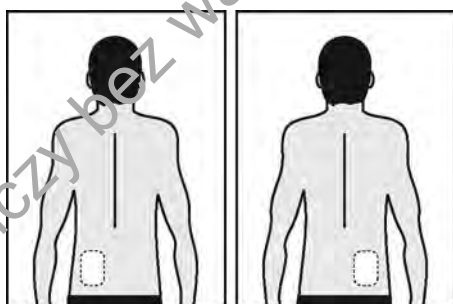
- górna część klatki piersiowej po lewej stronie **lub** po prawej stronie (**należy unikać przyklejania plastra na piersi**)



- górna część pleców po lewej stronie **lub** po prawej stronie



- dolna część pleców po lewej stronie **lub** po prawej stronie



Zmieniając plaster, należy usunąć plaster z dnia poprzedniego, zanim przylepi się nowy plaster, za każdym razem w innym miejscu (na przykład jednego dnia po prawej stronie ciała, a następnego dnia po lewej stronie ciała, jednego dnia w górnej części ciała, a następnego dnia w dolnej części ciała). Nie należy przyklejać nowego plastra w tym samym miejscu przed upływem 14 dni.

Jak przylepiać plaster Rivastigmine 3M Health Care Ltd. systemy transdermalne

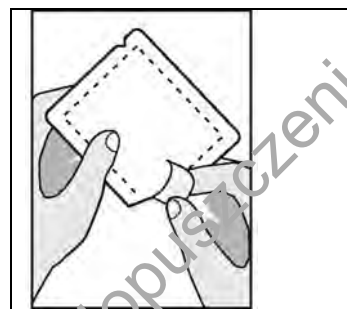
Lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. System transdermalny ma postać cienkich, przezroczystych do półprzezroczystych plastikowych plastrów przylepianych na skórę. Każdy plaster znajduje się w szczelnie zamkniętej saszetce ochronnej. Nie należy otwierać saszetki ani wyjmować plastra, aż do chwili jego przyklejenia na skórę.

Ostrożnie zdjąć plaster przed nałożeniem nowego.

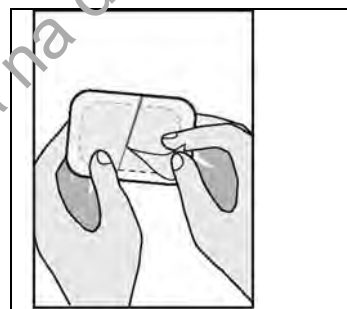
Pacjenci rozpoczynający leczenie po raz pierwszy oraz pacjenci wznowiający leczenie lekiem Rivastigmine 3M Health Care Ltd. po przerwie, powinni rozpoczynać od czynności pokazanych na drugim rysunku.



- Każdy plaster znajduje się w szczelnie zamkniętej saszetce ochronnej.
Saszetkę należy otworzyć dopiero tuż przed samym naklejeniem plastra na skórę.
Należy rozerwać saszetkę w zaznaczonym miejscu, a następnie wyjąć z niej plaster. Saszetkę można otworzyć w dwóch miejscach.



- Warstwa przylepna plastra jest zabezpieczona warstwą ochronną.
Należy zdjąć jedną część warstwy ochronnej, nie dotykając palcami powierzchni klejącej plastra.



- Przyłożyć klejącą powierzchnię plastra do górnej lub dolnej części pleców, górnej części ramienia lub do klatki piersiowej, a następnie usunąć drugą część warstwy ochronnej.



- Przycisnąć plaster mocno dłoń przez co najmniej 30 sekund, upewniając się, że jego brzegi dobrze przykleiły się do skóry.



Można teraz napisać cienkim długopisem na plastrze nazwę danego dnia tygodnia.

Plaster należy nosić stale, aż do czasu jego zmiany na nowy. Pacjent może wypróbować różne miejsca przyklepienia nowego plastra, aby wybrać najbardziej dogodne i nie narażone na zderzenie plastra przez odzież.

Jak zdejmować plastry Rivastigmine 3M Health Care Ltd. system transdermalny

Należy delikatnie pociągnąć za jeden brzeg plastra i powoli oderwać go od skóry. Jeśli na skórze pozostaną resztki kleju, można je usunąć przemywając to miejsce ciepłą wodą i łagodnym mydłem lub oliwką dziecięcą. Nie należy stosować alkoholu lub innych rozpuszczalników (zmywacza do paznokci i innych środków).

Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W razie kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z plastrem, należy natychmiast przemyć oczy dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Czy pacjent może stosować plastry Rivastigmine 3M Health Care Ltd. system transdermalny podczas kąpieli, pływania lub na słońcu?

- Kąpiel, pływanie bądź kąpiel pod prysznicem nie powinny mieć wpływu na działanie plastra. Należy upewnić się, że podczas wykonywania tych czynności nie doszło do częściowego odlepienia się plastra.
- Nie należy narażać plastra na działanie wszelkich zewnętrznych źródeł ciepła (np. nadmierne działanie promieni słonecznych, sauna, solarium) przez dłuższy czas.

Jak postępować w razie odklejenia się plastra

Jeśli plaster sam się odlepi, należy przykleić nowy na resztę dnia, a następnie zmienić go o zwykłej porze kolejnego dnia.

Kiedy i jak długo pacjent powinien stosować Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci systemu transdermalnego

- Aby leczenie przyniosło korzystne efekty należy przyklejać nowy plaster codziennie, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.
- Należy przyklejać tylko jeden plaster Rivastigmine 3M Health Care Ltd. na raz i zmieniać go na nowy co 24 godziny.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Jeśli pacjent przez przypadek przyklepi więcej niż jeden plaster, należy zdjąć wszystkie plastry, a następnie poinformować lekarza o przypadkowym zastosowaniu więcej niż jednego plastra. Pacjent może wymagać pomocy lekarskiej. U niektórych pacjentów, którzy przez przypadek przyjęli zbyt dużo leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. wystąpiły nudności (mdłości), wymioty, biegunka, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również dojść do spowolnienia bicia serca i omdleń.

Pominięcie zastosowania leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Jeśli pacjent stwierdzi, że zapomniał przyklepić plaster, należy natychmiast to zrobić. Następny plaster można przyklepić o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dwóch plastrów w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

W razie przerwania stosowania plastra, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą być częstsze w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

W razie wystąpienia jednego z wymienionych poniżej działań niepożądanych należy zdjąć plaster i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ działania te mogą być ciężkie:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- utrata apetytu
- zawroty głowy
- pobudzenie lub senność
- nietrzymanie moczu (niezdolność do właściwego utrzymania moczu)

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zaburzenia rytmu serca, takie jak wolne bicie serca
- widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- wrzód żołądka
- odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- nadmierna ruchliwość (duża aktywność, niepokój)
- agresja

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- upadki

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- sztywność ramion lub nóg
- drżenie rąk

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcja alergiczna w miejscu przyklejenia plastra, taka jak pęcherze lub stan zapalny skóry
- nasilenie objawów choroby Parkinsona – takich jak drżenie, sztywność lub pociąganie nogami
- zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami (mdłościami) lub wymiotami
- szybkie lub nierówne bicie serca
- wysokie ciśnienie krwi
- napady padaczkowe (drgawki)
- zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- zmiany w wynikach badań czynności wątroby
- niepokój

W razie wystąpienia jednego z wymienionych działań niepożądanych należy zdjąć plaster i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rivastigmine 3M Health Care Ltd. w postaci kapsułek lub roztworu doustnego, które mogą również wystąpić po zastosowaniu plastrów:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- nadmierne wydzielanie śliny
- utrata apetytu
- niepokój
- złe samopoczucie ogólne
- drżenie lub splątanie
- nasilone pocenie się

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zaburzenia rytmu serca (np. szybkie bicie serca)
- trudności w zasypianiu
- przypadkowe upadki

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- napady padaczkowe (drgawki)
- choroba wrzodowa jelit
- ból w klatce piersiowej – może być spowodowany skurczem serca

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- wysokie ciśnienie krwi
- zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami (mdłościami) lub wymiotami
- krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- u niektórych pacjentów gwałtowne wymioty mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „Termin ważności (EXP)” i saszetce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie należy stosować plastra, jeśli zauważy się, że plaster jest uszkodzony lub nosi ślady otwierania.
- Po zdjęciu plastra należy złożyć go na poł powierzchnią przylepną do środka i mocno ścisnąć. Należy włożyć zużyty plaster do saszetki, a następnie wyrzucić w miejsce niedostępne dla dzieci. Po zdjęciu plastra nie należy dotykać palcami oczu przed umyciem rąk wodą z mydłem. Jeśli lokalne przepisy dotyczące ochrony środowiska zakładają palenie odpadów komunalnych, można wrzucić plaster do kosza na śmieci. W przeciwnym razie, zużyte plastry należy zwrócić do apteki, najlepiej w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Substancją czynną leku jest rywastygmina.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h, system transdermalny plaster: z każdego plastra uwalniane jest 4,6 mg rywastygminy przez 24 godziny; plaster ma powierzchnię 4,15 cm² i zawiera 7,17 mg rywastygminy.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h system transdermalny plaster: z każdego plastra uwalniane jest 9,5 mg rywastygminy przez 24 godziny; plaster ma powierzchnię 8,3 cm² i zawiera 14,33 mg rywastygminy.
- Pozostałe składniki to: poliester, etylu winylooctan, kopolimer akrylowy przylepny i izopropylu mirystynian.

Jak wygląda lek Rivastigmine 3M Health Care Ltd. i co zawiera opakowanie

Systemy transdermalne to prostokątne plastry, z zaokrąglonymi rogami, w rozmiarze około 2,5 cm na 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h, system transdermalny) lub 3,5 cm na 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h, system transdermalny).

Każdy plaster składa się z trzech warstw: zabezpieczającej zewnętrznej, przylepnej zawierającej lek i przezroczystej ochronnej warstwy usuwalnej. Zewnętrzna warstwa zabezpieczająca jest przezroczysta do półprzezroczystej i oznakowana powtarzalnym nadrukiem „R5” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster) lub „R10” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster).

Każdy plaster znajduje się w osobnej, szczelnie zamkniętej saszetce. Plastry są dostępne w opakowaniach zawierających 7, 30, 60 i 90 saszetek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w naszym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Wielka Brytania

Wytwórca

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Wielka Brytania
Tel: +44 (0)1509 611611

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>.