

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2013-05-14

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rywastygmina Apotex, 4,6 mg/24 h: z każdego systemu transdermalnego, plastra w okresie 24 godzin uwalnia się 4,6 mg rywastygminy. Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy.

Rywastygmina Apotex, 9,5 mg/24 h: z każdego systemu transdermalnego, plastra w okresie 24 godzin uwalnia się 9,5 mg rywastygminy. Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster.

Każdy system transdermalny, plaster jest przezskórnym trójwarstwowym systemem transdermalnym typu matrycowego o okrągłym kształcie, składającym się z akrylowej matrycy zawierającej substancję czynną, silikonowej warstwy przylegającej oraz prostokątnej warstwy zabezpieczającej.

Na plastrze znajduje się następujący napis, odpowiednio:

„Rywastygmina Apotex” i „4.6 mg/24 h”

lub

„Rywastygmina Apotex” i „9.5 mg/24 h”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dostępne systemy transdermalne, plastry	Dawka rywastygminy	Szybkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> na 24 h
Rywastygmina Apotex, 4,6 mg/24 h	9 mg	4,6 mg
Rywastygmina Apotex, 9,5 mg/24 h	18 mg	9,5 mg

Dawka początkowa

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

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia, jeśli jest ono dobrze tolerowane w ocenie lekarza prowadzącego, dawkę należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, która jest zalecaną, skuteczną dawką produktu.

Dawka podtrzymująca

9,5 mg/24 h jest zalecaną podtrzymującą dawką dobową, którą można stosować tak długo, jak jest to korzystne dla pacjenta. Leczenie należy czasowo przerwać w razie stwierdzenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, aż do chwili ich ustąpienia. Można wznowić leczenie tą samą dawką produktu system transdermalny, plaster, jeśli przerwa w stosowaniu produktu leczniczego trwała nie dłużej niż kilka dni. W przeciwnym razie należy rozpocząć leczenie od dawki 4,6 mg/24 h.

Zamiana leczenia kapsułkami lub roztworem doustnym na system transdermalny, plaster

Ze względu na porównywalny całkowity wpływ rywastygminy na organizm po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych, plastry (patrz punkt 5.2), pacjentom stosującym rywastygminę w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie podając produkt Rywastygmina Apotex w postaci systemów transdermalnych, plastry według następującego schematu postępowania:

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

Po zamianie na dawkę 4,6 mg/24 h rywastygminę w postaci systemu transdermalnego, plaster, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, co stanowi zalecaną skuteczną dawkę produktu leczniczego.

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Rywastygmina Apotex u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały potwierdzone. Brak dostępnych danych.

Brak wskazań do stosowania produktu Rywastygmina Apotex u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

Sposób podawania

Systemy transdermalne, plastry należy przyklejać raz na dobę na czystą, suchą, nieowłosioną i nieuszkodzoną, zdrową skórę górnej lub dolnej części pleców, górnej części ramienia lub klatki

piersiowej, w miejscu nie narażonym na otarcie przez obcisłą odzież. Nie zaleca się naklejania systemu transdermalnego, plastra na udo lub brzuch ze względu na zmniejszoną dostępność biologiczną rywastygminy obserwowaną po nałożeniu systemu transdermalnego, plastra na te miejsca.

Nie należy nalepiać systemu transdermalnego, plastra na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub rozciętą.

Należy unikać ponownego przyklejania systemu transdermalnego, plastra dokładnie w to samo miejsce w okresie 14 dni, aby zminimalizować możliwe ryzyko podrażnienia skóry.

System transdermalny, plaster należy mocno docisnąć dłonią, aż do chwili, gdy jego brzegi ściśle przylgną do skóry. Stosowanie systemu transdermalnego, plastra nie jest przeszkodą w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak kąpiel lub przebywanie na zewnątrz w upalne dni.

System transdermalny, plaster należy zmieniać na nowy po 24 godzinach. Jednocześnie należy stosować tylko jeden system transdermalny, plaster (patrz punkt 4.9). Nie należy ciąć systemu transdermalnego, plastra na kawałki. Należy odpowiednio poinformować o tym pacjentów i ich opiekunów.

4.3 Przeciwwskazania

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

Występowanie w przeszłości miejscowych reakcji skórnych świadczących o alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry po zastosowaniu rywastygminy, system transdermalny, plaster (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka zależą od zastosowanej dawki i mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8).

Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia, w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcia leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć ciężkie następstwa.

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

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster:

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

Po zastosowaniu produktu rywastygmina, system transdermalny, plaster mogą wystąpić skórne reakcje w miejscu nalepienia, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Reakcje te same w sobie nie wskazują na nadwrażliwość. Jednak zastosowanie rywastygminy, system transdermalny, plaster może prowadzić do alergicznego zapalenia skóry.

Lekarz powinien rozważyć możliwość wystąpienia alergicznego zapalenia skóry, jeśli w miejscu nalepienia reakcje rozprzestrzeniają się poza obszar plastra, jeśli występują objawy bardziej intensywnej miejscowej reakcji (np. nasilony rumień, obrzęk, świąd, pęcherze) i jeśli objawy znacząco nie ustępują w ciągu 24 godzin po zdjęciu plastra. W takich przypadkach leczenie rywastygminą należy przerwać (patrz punkt 4.3).

U pacjentów, u których w miejscu nalepienia plastra rozwijają się reakcje przypominające alergiczne zapalenie skóry spowodowane przez system transdermalny, plaster, a którzy wciąż powinni być leczeni rywastygminą, należy zastosować doustne postaci rywastygminy po uzyskaniu negatywnych wyników testów alergicznych na tę substancję i z zachowaniem szczególnej opieki.

Jest możliwe, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę w wyniku wpływu rywastygminy, system transdermalny, plaster, mogą nie móc przyjmować rywastygminy w żadnej postaci farmaceutycznej.

Po wprowadzeniu rywastygminy do obrotu, rzadko raportowano u pacjentów rozlane reakcje alergiczne, kiedy stosowano rywastygminę niezależnie od drogi podania (doustnie, przez skórę). W takim przypadku, leczenie rywastygminą powinno być przerwane (patrz część 4.3). Pacjenci i opiekunowie powinni być odpowiednio przeszkoleni.

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu z oczami podczas posługiwania się produktem Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster (patrz punkt 5.3).

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji rywastygminy, podawanej w postaci systemów transdermalnych, plastry.

Jako inhibitor cholinoesterazy, rywastygmina może nasilać działania leków zmiotczających 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 rywastygminą, jeśli to konieczne.

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

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

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, środki o działaniu inotropowym, leki stosowane w leczeniu dusznicy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, beznodiazepiny i leki przeciwhistaminowe nie wpływało na zmianę kinetyki rywastygminy lub zwiększone ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które powodowały objawy toksyczne u matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Nie stosować rywastygminy w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych rywastygminą, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster była mniejsza niż częstość tych zdarzeń u pacjentów leczonych kapsułkami rywastygminy w dawce od 3 do 12 mg/dobę (50,5% w grupie rywastygminy, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster w porównaniu do 63,3% w grupie rywastygminy, kapsułki; 46,0% pacjentów otrzymujących placebo zgłaszało zdarzenia niepożądane). Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, w tym nudności i wymioty należały do najczęstszych działań niepożądanych u pacjentów leczonych intensywnie i występowały znacznie rzadziej w grupie rywastygminy, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster w porównaniu z grupą rywastygminy, kapsułki (odpowiednio 7,2% w porównaniu do 23,1% w przypadku nudności oraz 6,2% w porównaniu do 17,0% w przypadku wymiotów; odpowiednio 5,0% i 3,3% pacjentów otrzymujących placebo zgłaszało nudności i wymioty).

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane (zdarzenia uważane za związane przyczynowo z zastosowaniem produktu leczniczego), zgłoszone u 291 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, leczonych w ramach szczególnego 24-tygodniowego badania kontrolowanego placebo, z podwójnie ślepą próbą, produktem kontrolnym oraz rywastygminą, system transdermalny, plaster w dawce docelowej 9,5 mg/24 h (4,6 mg/24 h zwiększone do 9,5 mg/24 h).

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Brak apetytu
Częstość nieznana	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie
Częstość nieznana	Omamy, agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, omdlenia
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
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu nalepiania (np. rumień, świąd, obrzęk, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepiania), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, zmniejszenie masy ciała
Częstość nieznana	Upadki

Zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, osłabiony apetyt, migotanie przedsionków i niewydolność serca obserwowano częściej, gdy w wymienionym wyżej badaniu stosowano większe dawki niż 9,5 mg/24 h, niż po zastosowaniu 9,5 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu systemów transdermalnych, plastry 9,5 mg/24 h niż po placebo.

W tabeli 2 przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, zgłoszone w 76-tygodniowym, otwartym badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem rywastygminy w postaci systemów transdermalnych, plastry u pacjentów z objawami otępienia.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność, lęk, pobudzenie, omamy wzrokowe, depresja, agresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, drżenie, zawroty głowy, senność, spowolnienie ruchowe, dyskinezy, hipokinezy, sztywność typu „koła zębatego”, zmniejszenie

	masy ciała
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Upadki, rumień w miejscu nalepiania
Często	Podrażnienie skóry w miejscu nalepiania, świąd, wysypka, zmęczenie, astenia, zmniejszenie masy ciała

U pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Parkinsona następujące działania niepożądane obserwowano często, wyłącznie po zastosowaniu rywastygminy w postaci kapsułek, a nie w postaci systemów transdermalnych, plastry: nudności, wymioty (bardzo często); zmniejszone łaknienie, niepokój ruchowy, ból głowy, nasilenie choroby Parkinsona, bradykardia, biegunka, niestrawność, nadmierne wydzielanie śliny, nadmierne pocenie (często); dystonia, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy (niezbyt często).

Następujące działania niepożądane były obserwowane wyłącznie po podaniu rywastygminy w postaci kapsułek lub roztworu doustnego, a nie obserwowano ich w badaniach klinicznych z rywastygminą, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster: zawroty głowy (bardzo często); pobudzenie, senność, złe samopoczucie, drżenie, splątanie, nasilone pocenie się (często); bezsenność, nagłe upadki, zwiększony wynik prób czynnościowych wątroby (niezbyt często); napady drgawkowe, wrzody dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); arytmia serca (np. blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i częstoskurcz), nadciśnienie, zapalenie trzustki, krwotok żołądkowo-jelitowy, omamy (bardzo rzadko) oraz pewne przypadki ciężkich wymiotów związane z pęknięciem przełyku (częstość nieznana).

Podrażnienie skóry:

W badaniach klinicznych, podczas każdej wizyty oceniano reakcje skórne przy pomocy skali podrażnienia skóry, oceniającej rumień, obrzęk, złuszczenie, pęknięcia, świąd oraz ból, klucie lub pieczenie w miejscu nalepiania systemu transdermalnego, plastra. Najczęściej obserwowanym objawem był rumień, który ustępował w ciągu 24 godzin u znacznej większości pacjentów. W 24-tygodniowym, badaniu z podwójnie ślełą próbą najczęściej obserwowanymi objawami (w skali oceniającej podrażnienia skóry) obserwowanymi po zastosowaniu rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster był bardzo nieznaczny (21,8%), łagodny (12,5%) lub umiarkowany (6,5%) rumień lub bardzo nieznaczny (11,9%), łagodny (7,3%) lub umiarkowany (5,0%) świąd. Do najczęściej obserwowanych ciężkich objawów po zastosowaniu rywastygminy 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster należał świąd (1,7%) i rumień (1,1%). Większość reakcji skórnych ograniczała się do miejsca nalepiania systemu transdermalnego, plastra, a przerwanie leczenia z powodu tych działań miało miejsce zaledwie u 2,4% pacjentów w grupie stosującej rywastygminę, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem rywastygminy w postaci doustnej i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znany wpływ działania wagotonicznego inhibitorów acetylocholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku rywastygmina została przyjęta doustnie w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin. Po wprowadzeniu rywastygminy, system transdermalny, plaster do obrotu odnotowano przedawkowanie wynikające z niewłaściwego lub błędnego podania (zastosowanie kilku

plastrów w tym samym czasie). Typowe objawy zgłaszane w takich przypadkach są podobne do tych obserwowanych po przedawkowaniu rywastygminy przyjętej 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 przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie systemy transdermalne, plastry Rywastygmina Apotex i nie nakładać kolejnych systemów transdermalnych, plastrów przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03

Rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekaźnictwo neurosynaptyczne, w wyniku spowalniania procesu rozkładu acetylocholinoesterazy, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych przebiegających z pośrednictwem cholinergicznym u pacjentów z otępieniem towarzyszącym chorobie Alzheimera.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do docelowych enzymów, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn rywastygmina podana 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 początkowej po około 9 godzinach od chwili wystąpienia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym przez podawaną doustnie rywastygminę było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą w postaci doustnej, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność rywastygminy, system transdermalny, plaster u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, badaniu głównym z podwójnie ślepej próby i jego otwartej kontynuacji. Pacjenci uczestniczący w tej próbie uzyskali wynik z przedziału 10-20 w badaniu MMSE (ang. Mini-Mental State Examination). Skuteczność produktu oceniano za pomocą niezależnych, specyficznych narzędzi oceny, stosowanych w regularnych odstępach czasu w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała skala ADAS-Cog (ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ogólna całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, w tym utrzymywaniu higieny osobistej, jedzeniu, ubieraniu się, udziale w obowiązkach domowych, takich jak robienie zakupów, orientacja w terenie, w tym także udział pacjentów w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3

Populacja ITT-LOCF	Rywastygmina, system transdermalny, plaster 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina, kapsułki, 12 mg/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 ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Wartość p w porównaniu z placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p<0,05 w porównaniu z placebo

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

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

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

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną poprawą w 24 tygodniowym badaniu przedstawiono w tabeli 4. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano *a priori* jako co najmniej czteropunktową poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC i brak pogorszenia w skali ADCS-ADL.

Tabela 4

Populacja ITT-LOCF	Pacjenci z klinicznie istotną poprawą po leczeniu (%)		
	Rywastygmina, system transdermalny, plaster 9,5 mg/24 h n = 251	Rywastygmina, kapsułki, 12 mg/dobę n = 256	Placebo n = 282

Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali ADAS-Cog przy braku pogorszenia w skali ADCS-CGIC i ADCSADL	17,4	19,0	10,5
Wartość p w porównaniu z placebo	0,0037*		

*p<0,05 w porównaniu z placebo

Jak wynika z modelu kompartmentowego, po zastosowaniu systemu transdermalnego, plastra, 9,5 mg/24 h, narażenie na produkt było podobne do narażenia obserwowanego po podaniu dawki doustnej 12 mg/dobę.

Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedkładania wyników badań rywastygminy we wszystkich podgrupach dzieci w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego (patrz punkt 4.2 informacji dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z produktu system transdermalny, plaster następuje powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godzinę. Stężenie maksymalne C_{max} występuje po 10-16 godzinach. Po wystąpieniu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie systemu transdermalnego, plaster na nowy, stężenie rywastygminy w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego, 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, w przeciwieństwie do podania doustnego, gdy pomiędzy kolejnymi dawkami stężenia zmniejszają się praktycznie do zera. Mimo, iż w przypadku plastrów zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu doustnym, całkowity wpływ rywastygminy na organizm (C_{max} i AUC) zwiększył się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 po zwiększeniu dawki z 4,6 mg/24 h do 9,5 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 produktu rywastygmina, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster i 0,77 dla produktu rywastygmina 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster, co świadczy o dużo mniejszych wahaniami pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią produktu leczniczego (FI=3,96 (6 mg/dobę) oraz 4,15 (12 mg/dobę)).

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

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

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy całkowitym wpływem substancji czynnej na organizm 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 całkowity wpływ substancji czynnej na organizm sugeruje zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z małą masą ciała w czasie zwiększania dawki produktu (patrz punkt 4.4).

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana; okres półtrwania eliminacji w osoczu wynosi około 3,4 godziny po zdjęciu systemu transdermalnego, plastra. Wydalanie było ograniczone tempem wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższy $t_{1/2}$ po zastosowaniu systemu transdermalnego, plastra (3,4 h) niż po podaniu doustnym lub dożylnym (1,4 do 1,7 h). Metabolizm zachodzi głównie w wyniku hydrolizy z udziałem cholinoesterazy, tworząc metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 mają nieznaczny wpływ na metabolizm rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dawki dożylnej 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/h po podaniu dawki dożylnej 2,7 mg, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy związaną z nasyceniem jej wydalania.

Stosunek pola pod krzywą AUC_{∞} metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po nalepieniu systemu transdermalnego, plastra w porównaniu do 3,5 po podaniu doustnym, co wskazuje na znacznie mniejszy metabolizm po podaniu przezskórnym w porównaniu z leczeniem doustnym. Po nalepieniu systemu transdermalnego, plastra 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 jest główną drogą eliminacji po nalepieniu systemu transdermalnego, plastra. Po doustnym podaniu rywastygminy znakowanej C^{14} , wydalanie z moczem jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z kałem.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na całkowity wpływ rywastygminy na organizm u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych produktem rywastygmina, system transdermalny, plaster.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań rywastygminy, system transdermalny, plaster 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 lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań rywastygminy, system transdermalny, plaster u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} i pole AUC 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} i 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 rywastygminy myszom, szczurom, królikom, psom i świnkom miniaturowym wykazały tylko wpływ związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano objawów dotyczących toksyczności konkretnych narządów. Podawanie dawek doustnie i miejscowo w badaniach na zwierzętach było ograniczone ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano dawki produktu 10^4 razy większe niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były ujemne.

W badaniach rywastygminy podawanej doustnie i miejscowo myszom oraz w badaniu po doustnym podaniu leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie substancji po maksymalnych tolerowanych dawkach. Całkowity wpływ rywastygminy i jej metabolitów na organizm był w przybliżeniu równy całkowitemu wpływowi na organizm człowieka po podaniu największych dawek rywastygminy w kapsułkach i w postaci systemów transdermalnych, plastry.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogenego rywastygminy. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z przezskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne, plastry z rywastygminą nie powodowały objawów toksycznych w reakcji na światło. W innych badaniach toksyczności na skórę obserwowano łagodne podrażnienie skóry zwierząt laboratoryjnych, w tym także osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość powstania łagodnego rumienia skóry u pacjentów po stosowaniu rywastygminy, system transdermalny, plaster. Po podaniu rywastygminy do oczu królików w badaniu dotyczącym podrażnienia oczu, rywastygmina powodowała zaczerwienienie i obrzęk spojówek, zmętnienie rogówki i zwężenie źrenicy utrzymujące się przez 7 dni. Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po nalepieniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa zawierająca substancję czynną:

Warstwa przylegająca akrylowa

Butylu metakrylanu i metylu metakrylanu kopolimer

Warstwa przylegająca:

Warstwa przylegająca silikonowa

Warstwy zewnętrzne:

Poliester

Poliester pokryty fluorem.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny, plaster w saszetce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie

Rywastygmina Apotex, 4,6 mg/24 h, system transdermalny, plaster

lub

Rywastygmina Apotex, 9,5 mg/24 h, system transdermalny, plaster

Każdy system transdermalny, plaster jest pakowany w uszczelniane na gorąco saszetki wykonane z papieru/ poli(tereftalanu etylenu) (PET)/aluminium/poliakrylonitrylu (PAN) wielokrotnie laminowanego.

Każda saszetka zawiera jeden system transdermalny, plaster.

Opakowanie zewnętrzne

Saszetki są pakowane w pudełko tekturowe.

Opakowania zawierające 7, 10, 30, 60 lub 90 saszetek oraz opakowania zbiorcze zawierające 60 (2x 30) lub 90 (3x 30) saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte systemy transdermalne, plastry należy złożyć na pół powierzchnią przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić, w miejsce niewidoczne i niedostępne dla dzieci. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

4,6 mg/24h - 21236 ; 9,5 mg/24h - 21237

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

2013.05.29

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013.05.29