

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exelon 4,6 mg/24 h system transdermalny
Exelon 9,5 mg/24 h system transdermalny
Exelon 13,3 mg/24 h system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Exelon 4,6 mg/24 h system transdermalny

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

Exelon 9,5 mg/24 h system transdermalny

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 9,5 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy.

Exelon 13,3 mg/24 h system transdermalny

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 13,3 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 15 cm² zawiera 27 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Exelon 4,6 mg/24 h system transdermalny

Każdy system transdermalny jest cienkim, przezskórnym systemem transdermalnym typu matrycowego, składającym się z trzech warstw. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor beżowy z napisem „Exelon”, „4.6 mg/24 h” oraz „AMCX”.

Exelon 9,5 mg/24 h system transdermalny

Każdy system transdermalny jest cienkim, przezskórnym systemem transdermalnym typu matrycowego, składającym się z trzech warstw. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor beżowy z napisem „Exelon”, „9.5 mg/24 h” oraz „BHDI”.

Exelon 13,3 mg/24 h system transdermalny

Każdy system transdermalny jest cienkim, przezskórnym systemem transdermalnym typu matrycowego, składającym się z trzech warstw. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor beżowy z napisem „Exelon”, „13.3 mg/24 h” oraz „CNFU”.

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 lek i kontrolować przebieg leczenia.

Dawkowanie

| System transdermalny | Prędkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> na 24 h |
|----------------------|---|
| Exelon 4,6 mg/24 h | 4,6 mg |
| Exelon 9,5 mg/24 h | 9,5 mg |
| Exelon 13,3 mg/24 h | 13,3 mg |

Dawka początkowa

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

Dawka podtrzymująca

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

Zwiększenie dawki

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

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

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

Zamiana leczenia kapsułkami lub roztworem doustnym na system transdermalny

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), pacjentom leczonym produktem Exelon w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt Exelon 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 dawkę 4,6 mg/24 h rywastygminy w postaci systemu transdermalnego, 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 leku.

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

Szczególne populacje pacjentów

- Dzieci i młodzież: stosowanie produktu leczniczego Exelon u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.
- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: należy zachować szczególną ostrożność zwiększając dawkę leku u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg do wielkości powyżej zalecanej skutecznej dawki 9,5 mg/24 h (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych może być u nich większe.
- Zaburzenia czynności wątroby: Ze względu na zwiększenie ekspozycji w łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji. U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- Zaburzenia czynności nerek: brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem

Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu plastrów Exelon były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji i rzadko prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości przypadków nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu polegały na nałożeniu nowego plastra bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu wielu plastrów jednocześnie. Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania leku Exelon w postaci plastrów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Utrata masy ciała

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

Bradykardia

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

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Exelon systemy transdermalne:

- pacjentom z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8);
- pacjentom z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub pacjentom ze skłonnościami do tych schorzeń, ponieważ rywastygmina może nasilać wydzielanie soku żołądkowego (patrz punkt 4.8);
- pacjentom ze skłonnościami do występowania niedrożności dróg moczowych i napadów

- drgawkowych, ponieważ leki cholinomimetyczne mogą wywoływać lub nasilać te choroby;
- pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Reakcje skórne w miejscu przyklepienia

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

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

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepienia plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, 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).

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

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z alergicznym zapaleniem skóry (rozszianym) 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 Exelon systemy transdermalne (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z plastrem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Szczególne populacje pacjentów:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań z produktem Exelon systemy transdermalne dotyczących interakcji.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina

przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane w Tabeli 1 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 1 670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego, leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo i substancją czynną, z produktem Exelon systemy transdermalne przez okres 24-48 tygodni oraz z danych po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 1

| | |
|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Często | Zakażenia układu moczowego |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Często | Brak apetytu, zmniejszony apetyt |
| Niezbyt często | Odwodnienie |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Często | Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie |
| Niezbyt często | Agresja |
| Częstość nieznana | Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy |
| Niezbyt często | Nadaktywność psychoruchowa |
| Bardzo rzadko | Objawy pozapiramidowe |
| Częstość nieznana | Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy, drżenie, senność |

| | |
|--|--|
| Zaburzenia serca | |
| Niezbyt często | Bradykardia |
| Częstość nieznana | Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Częstość nieznana | Nadciśnienie tętnicze |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Często | Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha |
| Niezbyt często | Wrzód żołądka |
| Częstość nieznana | Zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Częstość nieznana | Zapalenie wątroby, zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Często | Wysypka |
| Częstość nieznana | Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane) |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często | Nietrzymanie moczu |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Często | Reakcje w miejscu nalepiania (np. rumień*, świąd*, obrzęk*, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepiania), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, utrata masy ciała |
| Rzadko | Upadek |

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Podrażnienie skóry

W podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych, reakcje w miejscu naklejenia systemu transdermalnego miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia wyniosła $\leq 2,3\%$ u pacjentów leczonych produktem leczniczym Exelon w postaci systemów transdermalnych. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia była większa w populacji pacjentów rasy żółtej, wynosząc 4,9% i 8,4% odpowiednio u pacjentów z Chin i Japonii.

W dwóch 24-tygodniowych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, reakcje skórne oceniano podczas każdej wizyty, korzystając ze skali podrażnienia skóry. Podrażnienia skóry występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Exelon systemy transdermalne miały w większości przypadków nasilenie lekkie lub łagodne. Podrażnienia skóry oceniono jako ciężkie u $\leq 2,2\%$ pacjentów uczestniczących w tych badaniach oraz u $\leq 3,7\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Exelon systemy transdermalne w badaniu z udziałem populacji japońskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

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

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

Postępowanie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 3,4 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie systemy transdermalne Exelon i nie nakładać kolejnych systemów transdermalnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. 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 acetylocholíny, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinesterazy (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 acetylocholinesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą w postaci doustnej, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność produktów Exelon systemu transdermalne 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 za pomocą niezależnych, specyficznych narzędzi oceny, stosowanych w regularnych odstępach czasu w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, ogólna całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

| | Exelon systemy transdermalne 9,5 mg/24 h n = 251 | Exelon kapsułki 12 mg/dobę n = 256 | Placebo n = 282 |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------|
| Populacja ITT-LOCF | | | |
| 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 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 (%) | | |
|---|---|---------------------------------------|--------------------|
| | Exelon systemy transdermalne 9,5 mg/24 h n = 251 | Exelon kapsułki 12 mg/dobę n = 256 | Placebo n = 282 |
| Populacja ITT-LOCF | | | |
| Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali ADAS-Cog przy braku pogorszenia w skali ADCS-CGIC i 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/dobę.

48-tygodniowe badanie kontrolowane porównawczą substancją czynną

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

Tabela 4

| Populacja/Wizyta | | Exelon 15 cm ² n = 265 | | Exelon 10 cm ² n = 271 | | Exelon 15 cm ² DLSM 95% CI | | Exelon 10 cm ² Wartość p |
|------------------|-------------------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|--|-------------|--|
| | | n | Średnia | n | Średnia | DLSM | 95% CI | |
| 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 produktu leczniczego Exelon 15 cm² w porównaniu z produktem leczniczym Exelon 10 cm².

Wyniki w skali ADCS-IADL: Dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie produktu leczniczego Exelon 15 cm² w porównaniu z produktem leczniczym Exelon 10 cm².

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

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

* p<0,05

Źródło danych: Badanie D2340-Tabela 11-6 i Tabela 11-7

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z produktu Exelon systemy transdermalne przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godzinę. Stężenie maksymalne C_{max} osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinnego okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie systemu transdermalnego na nowy, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego będzie szybsze niż jej wydalanie, po czym stężenie w osoczu zaczyna ponownie zwiększać się osiągając kolejny szczyt po około 8 godzinach. W stanie stacjonarnym najmniejsze stężenia stanowią około 50% stężeń maksymalnych, w przeciwieństwie do podania doustnego, gdy pomiędzy kolejnymi dawkami stężenia zmniejszają się praktycznie do zera. Mimo, iż w przypadku plastrów zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu doustnym, narażenie na rywastygminę (C_{max} i AUC) zwiększyło się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 i 4,9 po zwiększeniu dawki odpowiednio z 4,6 mg/24 h do 9,5 mg/24 h i do 13,3 mg/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 Exelon 4,6 mg/24 h systemy transdermalne, 0,77 dla produktu Exelon 9,5 mg/24 h systemy

transdermalne i 0,72 dla produktu Exelon 13,3 mg/24 h systemy transdermalne, co świadczy o dużo mniejszych wahaniami pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku (FI=3,96 (6 mg/dobę) oraz 4,15 (12 mg/dobę)).

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

Zmienność 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 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 oraz odpowiednio 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy narażeniem na substancję czynną w stanie stacjonarnym (rywastygmina i metabolit NAP226-90) a masą ciała. W porównaniu z pacjentem o masie ciała 65 kg, stężenie rywastygminy w stanie stacjonarnym u pacjenta z masą ciała 35 kg będzie około dwukrotnie większe, natomiast u pacjenta z masą ciała 100 kg będzie ono w przybliżeniu o połowę mniejsze. Wpływ masy ciała na narażenie na substancję czynną sugeruje zachowanie szczególnej uwagi wobec 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 system transdermalny nalepiano na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było ono o 20-30% mniejsze niż wówczas, gdy był nalepiany na skórę brzucha lub uda.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana z okresem półtrwania eliminacji w osoczu wynoszącym około 3,4 godziny po zdjęciu systemu transdermalnego. Wydalanie było ograniczone tempem wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższy $t_{1/2}$ po zastosowaniu systemu transdermalnego (3,4 h) niż po podaniu doustnym lub dożylnym (1,4 do 1,7 h). Metabolizm zachodzi głównie przez hydrolizę przy udziale cholinesterazy, tworząc metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinesterazy (<10%).

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

Stosunek AUC_{∞} metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po nalepieniu systemu transdermalnego w porównaniu do 3,5 po podaniu doustnym, co wskazuje na znacznie mniejszy

metabolizm po podaniu przezskórnym w porównaniu z leczeniem doustnym. Po nalepieniu systemu transdermalnego tworzy się mniejsza ilość NAP226-90, prawdopodobnie ze względu na brak metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, w przeciwieństwie do podania doustnego.

Eliminacja

Śladowe ilości rywastygminy w postaci niezmienionej są obecne w moczu; wydalanie nerkowe metabolitów stanowi główną drogę eliminacji po nalepieniu systemu transdermalnego. Po doustnym podaniu rywastygminy znakowanej C¹⁴, wydalanie z moczem jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z kałem.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na ekspozycję na działanie rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych produktem Exelon systemy transdermalne.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem produktu Exelon systemy transdermalne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a pole AUC rywastygminy było ponad dwukrotnie większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

W badaniach z doustnym i miejscowym podaniem rywastygminy myszom oraz w badaniu z doustnym podaniem leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie leku przy maksymalnych tolerowanych dawkach. Narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe narażeniu u człowieka po podaniu największych dawek rywastygminy w kapsułkach i w postaci systemów transdermalnych.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach z rywastygminą w postaci doustnej, podawaną samcom i samicom szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przeskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa pokrywająca

Folia z poli(tereftalanu etylenu), lakierowana

Warstwa zawierająca produkt leczniczy

Alfa-tokoferol
Poli(butylometakrylan, metylometakrylan)
Kopolimer akrylowy

Warstwa przylepna

Alfa-tokoferol
Olej silikonowy
Dimetykon

Warstwa uwalniająca

Folia poliestrowa powleczone fluoropolimerem

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda saszetka o utrudnionym dostępie dla dzieci jest wykonana z materiału laminowanego składającego się z papieru/poliestru/aluminium/poliakrylonitrylu. W każdej saszetce znajduje się jeden system transdermalny.

Exelon 4,6 mg/24 h system transdermalny

Dostępny w opakowaniach zawierających 7, 30 lub 42 saszetki oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 60, 84 lub 90 saszetek.

Exelon 9,5 mg/24 h system transdermalny

Dostępny w opakowaniach zawierających 7, 30 lub 42 saszetki oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 60, 84 lub 90 saszetek.

Exelon 13,3 mg/24 h system transdermalny

Dostępny w opakowaniach zawierających 7 lub 30 saszetek oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 60 lub 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exelon 4,6 mg/24 h system transdermalny

EU/1/98/066/019-022
EU/1/98/066/031-032

Exelon 9,5 mg/24 h system transdermalny

EU/1/98/066/023-026
EU/1/98/066/033-034

Exelon 13,3 mg/24 h system transdermalny

EU/1/98/066/027-030

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008 r.

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

04/2018

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