

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin Teva B.V. 4,6 mg/24 ur transdermalni obliž
 Rivastigmin Teva B.V. 9,5 mg/24 ur transdermalni obliž
 Rivastigmin Teva B.V. 13,3 mg/24 ur transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rivastigmin Teva B.V. 4,6 mg/24 ur transdermalni obliž

En transdermalni obliž sprosti 4,6 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž s površino 4,3 cm² vsebuje 6,4 mg rivastigmina.

Rivastigmin Teva B.V. 9,5 mg/24 ur transdermalni obliž

En transdermalni obliž sprosti 9,5 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž s površino 8,5 cm² vsebuje 12,8 mg rivastigmina.

Rivastigmin Teva B.V. 13,3 mg/24 ur transdermalni obliž

En transdermalni obliž sprosti 13,3 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž s površino 12,8 cm² vsebuje 19,2 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Rivastigmin Teva B.V. 4,6 mg/24 ur transdermalni obliž

En transdermalni obliž je tanek, okrogle oblike in z matriks sistemom. Zunanost krovne plasti je rjave barve in ima z oranžno barvo vtisnjeno "RIV-TDS 4.6 mg/24 h".

Rivastigmin Teva B.V. 9,5 mg/24 ur transdermalni obliž

En transdermalni obliž je tanek, okrogle oblike in z matriks sistemom. Zunanost krovne plasti je rjave barve in ima z oranžno barvo vtisnjeno "RIV-TDS 9.5 mg/24 h".

Rivastigmin Teva B.V. 13,3 mg/24 ur transdermalni obliž

En transdermalni obliž je tanek, okrogle oblike in z matriks sistemom. Zunanost krovne plasti je rjave barve in ima z oranžno barvo vtisnjeno "RIV-TDS 13.3 mg/24 h".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Tako kot pri uvedbi katerega koli zdravila bolniku z demenco, se sme zdravljenje z rivastigminom začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo bolniku redno dajal zdravilo in spremljal zdravljenje.

Odmerjanje

Transdermalni obliži	Hitrost sproščanja rivastigmina na 24 ur <i>in vivo</i>
Rivastigmin Teva B.V. 4,6 mg/24 ur	4,6 mg
Rivastigmin Teva B.V. 9,5 mg/24 ur	9,5 mg
Rivastigmin Teva B.V. 13,3 mg/24 ur	13,3 mg

Začetni odmerek

Zdravljenje se začne z odmerkom 4,6 mg/24 ur.

Vzdrževalni odmerek

Če bolnik odmerek 4,6 mg/24 ur po presoji lečečega zdravnika dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih odmerek zvišati na 9,5 mg/24 ur, kar je priporočeni dnevni učinkoviti odmerek. S tem odmerkom naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi.

Zviševanje odmerka

9,5 mg/24 ur je priporočeni dnevni učinkoviti odmerek, s katerim naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, lahko po najmanj šestih mesecih zdravljenja z odmerkom 9,5 mg/24 ur lečeči zdravnik razmisli o zvišanju odmerka na 13,3 mg/24 ur, in sicer pri bolnikih, pri katerih kaže, da je med zdravljenjem s priporočenim dnevnim učinkovitim odmerkom 9,5 mg/24 ur prišlo do pomembnega kognitivnega poslabšanja (na primer do poslabšanja rezultata MMSE) in/ali funkcionalnega upada (po zdravnikovi presoji) (glejte poglavje 5.1).

Klinične koristi rivastigmina je treba ponovno ocenjevati v rednih presledkih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi v primeru, ko pri uporabi optimalnega odmerka ni več znakov terapevtske koristi.

Če pride do gastrointestinalnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ti neželeni učinki ne izzvenijo. Zdravljenje s transdermalnim obližem lahko nadaljujemo z istim odmerkom, če zdravljenje ni bilo prekinjeno za več kot tri dni. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 4,6 mg/24 ur.

Prehod z zdravljenja s kapsulami ali peroralno raztopino na zdravljenje s transdermalnimi obliži

Glede na to, da je izpostavljenost rivastigminu primerljiva pri peroralni in transdermalni aplikaciji (glejte poglavje 5.2), lahko bolniki, ki se zdravijo s kapsulami ali peroralno raztopino, ki vsebuje rivastigmin, preidejo na zdravljenje s transdermalnimi obliži Rivastigmin Teva B.V. na naslednji način:

- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 3 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 ur.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 6 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 ur.
- Bolnik, ki dobro prenaša rivastigmin peroralno v odmerku 9 mg/dan in odmerka ne spreminja, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 ur. Če pa peroralnega odmerka 9 mg/dan ne prenaša dobro ali mora velikost odmerka spreminjati, je priporočen prehod na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 ur.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 12 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 ur.

Če bolnik po prehodu na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 ur ta odmerek dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih zvišati odmerek s 4,6 mg/24 ur na 9,5 mg/24 ur, kar je priporočeni učinkoviti odmerek.

Prvi transdermalni obliž je priporočljivo namestiti na dan, ki sledi dnevu zadnjega peroralnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

- **Pediatrična populacija:** Rivastigmin ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.
- **Bolniki s telesno maso, manjšo od 50 kg:** Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg, je pri zviševanju odmerka nad priporočeni učinkoviti odmerek 9,5 mg/24 ur potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.
- **Okvara jeter:** Zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri blagi do zmerni okvari jeter, kar so opazili pri uporabi peroralnih oblik zdravila, se je treba natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje. Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter se lahko pojavi več od odmerka odvisnih neželenih učinkov. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili. Pri teh bolnikih je potrebna posebna previdnost pri titriranju odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Rivastigmin Teva B.V. je namenjeno transdermalni uporabi.

Transdermalne obliže je treba enkrat na dan namestiti na čist, suh, neporaščen, nepoškodovan in zdrav predel kože na zgornjem ali spodnjem delu hrbta, na nadlakti ali na prsih, na mesto, ki ga ne drgnejo tesna oblačila. Na stegno ali na trebuh transdermalnega obliža ni priporočljivo nameščati, ker so opazili zmanjšano biološko uporabnost rivastigmina v primerih namestitve transdermalnega obliža na te predele telesa.

Transdermalnega obliža se ne sme namestiti na pordelo, razdraženo ali porezano kožo. Da bi kar najbolj zmanjšali možnost draženja kože, se transdermalnega obliža ne sme ponovno namestiti na isti predel kože v roku 14 dni.

Bolnike in negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo zdravila:

- Vsak dan je treba pred nameščanjem novega obliža odstraniti obliž predhodnega dne (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba po 24 urah zamenjati z novim. Nameščen sme biti samo en obliž naenkrat (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba z dlanjo čvrsto pritiskati na kožo najmanj 30 sekund, dokler se robovi dobro ne prilepijo.
- Če se obliž odlepi, je treba namestiti nov obliž za preostanek tega dne, nato pa novi obliž naslednji dan zamenjati ob istem času kot običajno.
- Obliž je mogoče uporabljati v vsakdanjih situacijah, tudi med kopanjem in v vročem vremenu.
- Obliža se ne sme izpostavljati zunanjim virom toplote (na primer prekomernemu sončenju, savni, solariju) za daljši čas.
- Obliža se ne sme rezati na manjše dele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, na druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Predhodna zgodovina reakcij na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pojavnost in resnost neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov, zlasti ob spremembah odmerka. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga je potrebno znova začeti z odmerkom 4,6 mg/24 ur.

Preveliko odmerjanje zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju zdravila

Zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju transdermalnih obližev z rivastigminom je prišlo do resnih neželenih učinkov; v nekaterih primerih je bila potrebna hospitalizacija, redko pa je prišlo do smrtnega izida (glejte poglavje 4.9). V večini primerov nepravilne uporabe zdravila in napak pri odmerjanju je šlo za to, da bolniki niso odstranili starega obliža, ko so namestili novega, in da so hkrati uporabljali več kot en obliž. Bolnike in njihove negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo transdermalnega obliža Rivastigmin Teva B.V. (glejte poglavje 4.2).

Prebavne motnje

Prebavne motnje, kot so na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske, je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Zmanjšanje telesne mase

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo lahko hujšajo v času jemanja zaviralcev holinesteraze, tudi rivastigmina. Med zdravljenjem s transdermalnimi obliži z rivastigminom je treba spremljati bolnikovo telesno maso.

Bradikardija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z določenimi zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom, lahko pride do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za pojav torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QT, z družinsko anamnezo te motnje ali s povečanim tveganjem za razvoj torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom, bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sprožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Drugi neželeni učinki

Potrebna je previdnost pri predpisovanju transdermalnih obližev Rivastigmin Teva B.V.:

- bolnikom s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinoatrialni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8),
- bolnikom z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikom, ki so nagnjeni k tem boleznim, ker rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline (glejte poglavje 4.8);
- bolnikom, ki so nagnjeni k zapori sečnih izvodil in h konvulzijam, ker lahko holinomimetiki sprožijo ali poslabšajo te bolezni;
- bolnikom z astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi.

Reakcije na mestu apliciranja na kožo

Pri uporabi obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Bolnike in negovalce je treba na to opozoriti.

Te reakcije same po sebi še ne kažejo na preobčutljivost. Vendar pa lahko uporaba obliža z rivastigminom povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti intenzivnejšo lokalno reakcijo (na

primer vse bolj izražen eritem, oteklina, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V teh primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na obliž z rivastigminom in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Mogoče je, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi izpostavljenosti obližu z rivastigminom prišlo do preobčutljivosti na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja trženja so poročali o bolnikih, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do (diseminiranega) alergijskega dermatitisa ne glede na način uporabe zdravila (peroralni ali transdermalni). V takih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Rivastigmin lahko poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome.

Po rokovanju s transdermalnimi obliži Rivastigmin Teva B.V. se ne sme dotikati oči (glejte poglavje 5.3). Po odstranjevanju obliža je treba roke umiti z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik z očmi ali če po rokovanju s transdermalnim obližem oči postanejo rdeče, jih je treba takoj izprati z veliko vode in poiskati zdravniško pomoč, če simptomi ne izzvenijo.

Posebne skupine bolnikov

- Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg, je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili (glejte poglavje 4.2). Tem bolnikom je treba odmerek titrirati previdno in jih skrbno spremljati glede neželenih učinkov (na primer pretirane navzee ali bruhanja) ter v primeru, da pride do teh neželenih učinkov, razmisliti o znižanju vzdrževalnega odmerka na 4,6 mg/24 ur.
- Okvara jeter: Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter je lahko število neželenih učinkov večje. Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili. Pri teh bolnikih je potrebna posebna previdnost pri titriranju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S transdermalnimi obliži Rivastigmin Teva B.V. niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja.

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa suksinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je potrebno, velja razmisliti o morebitni prilagoditvi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil (npr. oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav torsades de pointes, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo podaljšanje intervala QT ali torsades de pointes, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimoziid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

Med peroralno odmerjenim rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje peroralnega rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in peroralnega rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Sočasna uporaba rivastigmina s katerim od pogosto predpisanih zdravil, kot so antacidi, antiemetiki, antidiabetiki, antihipertenzivi z osrednjim delovanjem, zaviralci kalcijevih kanalčkov, inotropne učinkovine, antianginiki, nesteroidne protivnetne učinkovine, estrogeni, analgetiki, benzodiazepini in antihistaminiki, ni bila povezana s spremembami kinetike rivastigmina ali s povečanim tveganjem za klinično pomembne neželene učinke.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu, ni na voljo. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato matere, ki jemljejo rivastigmin, ne smejo dojiti.

Plodnost

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno poslabšanje sposobnosti vožnje ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči sinkopo ali delirij. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med neželenimi učinki, ki so jih opazili pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom, so najbolj pogoste kožne reakcije na mestu apliciranja (običajno blaga do zmerna rdečina kože na mestu

apliciranja). Naslednji najbolj pogosti neželeni učinki so gastrointestinalne narave in vključujejo tudi navzeo in bruhanje.

V preglednici 1 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri 1670 bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih v okviru randomiziranih, dvojno slepih, s placebom in aktivno kontroliranih kliničnih študij s transdermalnimi obliži z rivastigminom, ki so trajale od 24 do 48 tednov, in neželeni učinki po podatkih iz obdobja trženja zdravila.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti:	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti:	anoreksija, zmanjšan apetit
Občasni:	dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	tesnoba, depresija, delirij, agitacija
Občasni:	agresivnost
Neznana:	halucinacije, nemir, nočne more
Bolezni živčevja	
Pogosti:	glavobol, sinkopa, omotičnost
Občasni:	psihomotorična hiperaktivnost
Zelo redki:	ekstrapiramidni simptomi
Neznana:	poslabšanje Parkinsonove bolezni, konvulzije, tremor, somnolenca plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni	
Občasni:	bradikardija
Neznana:	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, tahikardija, sindrom bolnega sinusa
Žilne bolezni	
Neznana:	hipertenzija
Bolezni prebavil	
Pogosti:	navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu
Občasni:	razjeda želodca
Neznana:	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Neznana:	hepatitis, zvišani jetrni funkcijski testi
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	izpuščaj
Neznana:	srbenje, rdečina, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Bolezni sečil	
Pogosti:	urinska inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti:	kožne reakcije na mestu aplikacije (npr. rdečina na mestu aplikacije*, srbenje na mestu aplikacije*, edem na mestu aplikacije*, dermatitis na mestu aplikacije, razdraženost na mestu aplikacije), astenična stanja (npr. utrujenost, astenija), povišana telesna temperatura, zmanjšanje telesne mase
Redki:	padec

*V 24-tedenski kontrolirani študiji pri japonskih bolnikih so o rdečini na mestu aplikacije, edemu na mestu aplikacije in srbenju na mestu aplikacije poročali s pogostnostjo “zelo pogosto”.

Opis izbranih neželenih učinkov

Kadar so v eni od zgoraj navedenih študij, s placebom kontrolirani študiji, uporabljali odmerke, ki so bili večji od 13,3 mg/24 ur, so opazili nespečnost in popuščanje srca pogosteje kot pri odmerku 13,3 mg/24 ur ali pri placebo, kar nakazuje na odvisnost od velikosti odmerka. Vendar pa se ti dogodki niso pojavljali pogosteje pri uporabi transdermalnega obliža, ki vsebuje 13,3 mg/24 ur rivastigmina, v primerjavi s placebom.

Naslednje neželene učinke so opazili samo pri uporabi kapsul in peroralne raztopine rivastigmina, ne pa v kliničnih študijah s transdermalnimi obliži z rivastigminom: splošno slabo počutje, zmedenost, povečano potenje (pogosto); razjede dvanajstnika, angino pectoris (redko); krvavitev v prebavila (zelo redko); in nekaj primerov hudega bruhanja, ki je bilo povezano z rupturo požiralnika (neznana pogostnost).

Draženje kože

V dvojno slepih kontroliranih kliničnih študijah so bile reakcije na mestu aplikacije večinoma le blago do zmerno izražene. Do reakcij na mestu aplikacije, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, je prišlo pri $\leq 2,3$ % bolnikov, ki so se zdravili s transdermalnimi obliži z rivastigminom. V azijski populaciji pa je bila pogostnost reakcij na mestu aplikacije, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, večja – v kitajski populaciji je znašala 4,9 %, v japonski populaciji pa 8,4 %.

V dveh 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah so kožne reakcije pri vsakem obisku merili s pomočjo lestvice za oceno kožnega vnetja. Pri bolnikih, ki so se zdravili s transdermalnimi obliži z rivastigminom, so večinoma opazili le rahlo ali blago izraženo vnetje. V teh študijah so vnetje ocenili kot hudo pri $\leq 2,2$ % bolnikov, v japonski študiji pa pri $\leq 3,7$ % bolnikov, ki so se zdravili s transdermalnimi obliži z rivastigminom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja peroralnega rivastigmina ni bila povezana z nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opazajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem in povečano bronhialno sekrecijo, prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja.

O prevelikem odmerjanju s transdermalnimi obliži z rivastigminom, do česar je prišlo zaradi nepravilne uporabe/odmerjanja (nameščenih več obližev hkrati), so poročali v obdobju trženja zdravila in redko v kliničnih preizkušanjih.

Ukrepi

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 3,4 ure in zaviranje acetilholinesteraze traja okrog 9 ur, priporočamo v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka takojšnjo odstranitev vseh transdermalnih obližev Rivastigmin Teva B.V.. Bolniku se v naslednjih 24 urah ne sme namestiti novih transdermalnih obližev. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, je potrebno razmisliti o uporabi antiemetikov. Pri drugih neželenih učinkih se uporablja simptomatsko zdravljenje, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi lahko rivastigmin izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v prvi 1,5 uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF s peroralnim rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih s peroralnim rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija aktivnosti AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost transdermalnih obližev z rivastigminom pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so dokazali v 24-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njenem odprtem podaljšku ter v 48-tedenski dvojno slepi primerjalni študiji.

24-tedenska s placebom kontrolirana študija

Bolniki, vključeni v s placebom kontrolirano študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 20. Učinkovitost so ugotavljali z uporabo neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja, ki so jih izvajali v rednih presledkih med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo

boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, Zdravnikova ocena spremembe bolezni po Kooperativni študiji Alzheimerjeve bolezni, vsestranska globalna ocena bolnika, ki jo poda zdravnik ob upoštevanju negovalčeve ocene) in ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ocena vsakodnevnih aktivnosti po Kooperativni študiji Alzheimerjeve bolezni, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, med drugim osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanja zmožnosti orientacije v okolju, kot tudi vključenost v aktivnosti povezane z denarnimi zadevami). 24-tedenski rezultati teh treh metod ocenjevanja so zbrani v preglednici 2.

Preglednica 2

Skupina ITT-LOCF	Transdermalni obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 ur N = 251	Kapsule z rivastigminom 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
ADAS-Cog			
Povprečje ob izhodišču ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Povprečna sprememba po 24 tednu ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p vrednost proti placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Povprečni rezultat ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p vrednost proti placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Povprečje ob izhodišču ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Povprečna sprememba po 24 tednu ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p vrednost proti placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

- * $p \leq 0,05$ proti placebo
- ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)
- ¹ Na podlagi ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščno vrednostjo kot sopsremenljivko. Negativne spremembe na ADAS-Cog lestvici kažejo na izboljšanje. Pozitivne spremembe na ADCS-ADL lestvici kažejo na izboljšanje.
- ² Na podlagi CMH testa (van Elternevega testa) blokiranja za državo. Rezultati na ADCS-CGIC <4 kažejo na izboljšanje.

Rezultati bolnikov s klinično pomembnim odzivom iz 24-tedenske študije so navedeni v preglednici 3. Klinično pomembno izboljšanje je bilo *a priori* opredeljeno kot izboljšanje na lestvici ADAS-Cog za vsaj 4 točke, brez poslabšanja na lestvici ADCS-CGIC in brez poslabšanja na lestvici ADCS-ADL.

Preglednica 3

	Bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali (%)		
	Transdermalni obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 ur N = 251	Kapsule z rivastigminom 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
Skupina ITT-LOCF			
Izboljšanje na ADAS-Cog za vsaj 4 točke, brez poslabšanja na ADCS-CGIC in ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p vrednost proti placebu	0,037*	0,004*	

* p<0,05 proti placebu

Kot nakazuje modeliranje kompartmentov, je izpostavljenost zdravilu iz transdermalnega obliža 9,5 mg/24 ur podobna kot pri peroralnem odmerku 12 mg/ dan.

48-tedenska študija, kontrolirana z aktivnim primerjalnim zdravilom

Bolniki, vključeni v aktivno kontrolirano študijo, so imeli začetni rezultat MMSE ob izhodišču med 10 in 24. Študija je bila zasnovana za primerjavo učinkovitosti transdermalnega obliža 13,3 mg/24 ur z učinkovitostjo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 ur v 48-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, pri katerih je po začetnem 24-48-tedenskem obdobju odprtega zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom z uporabo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 ur prišlo do funkcionalnega in kognitivnega upada. Funkcionalni upad so ocenjevali raziskovalci, kognitivni upad pa je bil opredeljen kot zmanjšanje rezultata pri MMSE za več kot 2 točki od predhodnega obiska ali kot zmanjšanje rezultata za več kot 3 točke od izhodišča. Učinkovitost so ugotavljali z metodama ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti) in ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, ocena zahtevnejših vsakodnevnih aktivnosti), s katero je mogoče oceniti bolnikove sposobnosti izvajanja aktivnosti, med katere sodijo ukvarjanje z denarnimi zadevami, pripravljanje obrokov, nakupovanje, zmožnosti orientacije v okolju in samostojnost do te mere, da je bolnika mogoče pustiti brez nadzora. 48-tedenski rezultati teh dveh metod ocenjevanja so zbrani v preglednici 4.

Preglednica 4

Skupina/Obisk		Transdermalni obliž z rivastigminom 15 cm ² (n = 265)		Transdermalni obliž z rivastigminom 10 cm ² (n = 271)		Transdermalni obliž z rivastigminom 15 cm ²		Transdermalni obliž z rivastigminom 10 cm ²	
		n	povprečje	n	povprečje	DLS M	95 % IZ	vrednost p	
ADAS-Cog									
LOCF	po 48 tednih dvojno slepega zdravljenja	izhodiščna vrednost	264	34,4	268	34,9			
		vrednost	264	38,5	268	39,7			
		sprememba	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF	po 48 tednih	izhodiščna vrednost	265	27,5	271	25,8			
		vrednost	265	23,1	271	19,6			
		sprememba	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

IZ – interval zaupanja

DLSM – razlika po metodi najmanjših kvadratov (angl. difference in least square means)

LOCF – metoda prenosa zadnje ocene naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

ocene pri lestvici ADAS-cog: negativna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža rivastigmin 15 cm² kot pri uporabi obliža rivastigmin 10 cm²

ocene pri lestvici ADCS-IADL: pozitivna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža rivastigmin 15 cm² kot pri uporabi obliža rivastigmin 10 cm²

N je število bolnikov, ki so opravili izhodiščno ocenjevanje (zadnje ocenjevanje v fazi odprtega zdravljenja) in še najmanj 1 ocenjevanje za tem (za vrednost, ki jo je mogoče uporabiti pri metodi LOCF).

Vrednosti razlik po metodi najmanjših kvadratov (DLSM), 95 % IZ in vrednosti p temeljijo na modelu ANCOVA (analizi kovariance) s prilagajanjem na državo in izhodiščno oceno pri lestvici ADAS-cog

* $p < 0,05$

Vir: Študija D2340-preglednici 11-6 in 11-7

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se iz transdermalnih obližev absorbira počasi. Po prvem odmerjanju doseže merljive koncentracije v plazmi po odzivnem času 0,5-1 ure. C_{max} doseže po 10-16 urah, nato koncentracija v plazmi počasi upada v preostalem času 24-urnega obdobja aplikacije. Po večkratnem odmerjanju (tako da doseže stanje dinamičnega ravnovesja) se po zamenjavi predhodnega transdermalnega obliža z novim koncentracija v plazmi najprej počasi zmanjšuje v povprečju približno 40 minut, dokler hitrost absorpcije iz novega transdermalnega obliža ne preseže hitrosti izločanja, tako da koncentracija v plazmi začne spet naraščati do novega vrha, ki ga doseže v približno 8 urah. V stanju dinamičnega ravnovesja je spodnja meja fluktuacije koncentracije približno 50 % vrednosti zgornje meje, v nasprotju s peroralnim odmerjanjem, pri katerem se koncentracije med odmerjanji znižajo praktično na nič. Čeprav manj izrazito kot pri peroralnem odmerjanju, se je pri stopnjevanju odmerka 4,6 mg/24 ur na 9,5 mg/24 ur oziroma na 13,3 mg/24 ur izpostavljenost rivastigminu (C_{max} in AUC) nesorazmerno povečala za faktor 2,6 oziroma 4,9. Fluktuacijski indeks (FI), ki izraža relativno razliko med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami ($(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$), je bil 0,58 pri transdermalnih obližih, ki vsebujejo 4,6 mg/24 ur rivastigmina, 0,77 pri transdermalnih obližih, ki vsebujejo 9,5 mg/24 ur rivastigmina in 0,72 pri transdermalnih obližih, ki vsebujejo 13,3 mg/24 ur rivastigmina, kar kaže na veliko manjšo fluktuacijo od najnižjih do najvišjih koncentracij kot pri peroralnem odmerjanju (FI = 3,96 za odmerjanje 6 mg/dan in 4,15 za odmerjanje 12 mg/dan).

Glede koncentracij, ki jih rivastigmin dosega v plazmi v obdobju 24 ur, odmerka rivastigmina, ki se v 24 urah sprost iz transdermalnega obliža (v mg/24 ur), ni mogoče neposredno enačiti s količino rivastigmina (v mg), ki jo vsebuje kapsula.

Pri enkratnem odmerjanju je bila interindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov rivastigmina (normalizirana na odmere/kg telesne mase) 43 % za C_{max} in 49 % za AUC_{0-24ur} pri transdermalni aplikaciji v primerjavi s 74 % za C_{max} oziroma 103 % za AUC_{0-24ur} pri uporabi peroralne oblike. Interindividualna variabilnost v študiji dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco je bila največ 45 % za C_{max} in 43 % za AUC_{0-24ur} po uporabi transdermalnega obliža v primerjavi z 71 % za C_{max} in 73 % za AUC_{0-24ur} po aplikaciji peroralne oblike.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so opazovali razmerje med telesno maso in izpostavljenostjo zdravilni učinkovini (rivastigminu in presnovku NAP226-90) v stanju dinamičnega ravnovesja. V stanju dinamičnega ravnovesja so koncentracije pri bolniku s telesno maso 35 kg približno dvakrat tolikšne kot pri bolniku s telesno maso 65 kg, pri bolniku s telesno maso 100 kg pa pol manjše kot pri bolniku s telesno maso 65 kg. Zaradi vpliva telesne mase na izpostavljenost zdravilni učinkovini je

potrebna posebna pozornost pri postopnem zviševanju odmerka bolnikom z zelo majhno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Izpostavljenost (AUC_{∞}) rivastigminu (in presnovku NAP266-90) je bila največja pri aplikaciji transdermalnega obliža na zgornji del hrbta, prsi ali nadlaket ter približno 20-30 % manjša pri aplikaciji na trebuh ali stegno.

Do pomembnega kopičenja rivastigmina ali presnovka NAP226-90 v plazmi bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo ni prišlo, razen koncentracij v plazmi, ki so bile drugi dan zdravljenja s transdermalnim obližem višje kot prvi dan.

Porazdelitev

Rivastigmin se šibko veže na beljakovine v plazmi (približno 40 %). Dobro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8 – 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja z navideznim razpolovnim časom izločanja iz plazme približno 3,4 ure po odstranitvi transdermalnega obliža. Izločanje je omejeno s hitrostjo absorpcije (flip-flop učinek), kar pojasnjuje daljši $t_{1/2}$ pri uporabi transdermalnih obližev (3,4 ure) v primerjavi s peroralnim ali intravenskim odmerjanjem (1,4 do 1,7 ure). Presnova poteka predvsem s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, do presnovka NAP226-90. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %).

Po podatkih študij *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoencimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoencimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h, kar je v skladu z nelinearno nesorazmerno farmakokinetiko rivastigmina zaradi saturacije njegovega izločanja.

Razmerje med AUC_{∞} presnovka in izhodne učinkovine je bilo približno 0,7 pri uporabi transdermalnega obliža v primerjavi s 3,5 po peroralni aplikaciji zdravila, kar nakazuje, da je bil metabolizem precej manj obsežen po dermalnem zdravljenju v primerjavi s peroralnim. Po aplikaciji transdermalnega obliža je nastajalo manj NAP226-90, verjetno zaradi odsotnosti predsistemske presnove (učinka prvega prehoda skozi jetra) za razliko od peroralne aplikacije.

Izločanje

Nespremenjeni rivastigmin najdemo v urinu samo v sledovih. Poglavitna pot izločanja po aplikaciji s transdermalnim obližem je izločanje skozi ledvice. Po zaužitju peroralnega rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % apliciranega odmerka se izloči z blatom.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23 % poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so jih zdravili s transdermalnimi obliži z rivastigminom, starost ni vplivala na izpostavljenost rivastigminu.

Okvara jeter

Pri osebah z okvaro jeter niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži z rivastigminom. Po peroralnem odmerjanju je bila $C_{\max}$ rivastigmina za približno 60 % večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Po odmerjanju enkratnih peroralnih odmerkov 3 mg ali 6 mg je bil povprečni peroralni očistek rivastigmina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ($n=10$, z oceno 5-12 na Child-Pughovi lestvici in s potrditvijo z biopsijo) približno za 46-63 % manjši kot pri zdravih osebah ($n=10$).

Okvara ledvic

Pri osebah z okvaro ledvic niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži z rivastigminom. Po podatkih populacijske analize očistek kreatinina ni kazal jasnega učinka na koncentracije rivastigmina ali njegovih presnovkov v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti peroralnih in lokalnih ponavljajočih se odmerkov na miših, podganah, kuncih, psih in pritlikavih prašičkih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. Peroralno in lokalno odmerjanje je bilo v študijah na živalih omejeno zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, ki je za 10^4 -krat presegal dotedanjo klinično izpostavljenost. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V študijah peroralnega in lokalnega odmerjanja na miših in študijah peroralnega odmerjanja na podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom je bila približno enakovredna izpostavljenosti pri ljudeh pri uporabi kapsul in transdermalnih obližev z največjimi odmerki.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brejih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opazili nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev. Posebnih kožnih študij na brejih živalih niso opravili.

Transdermalni obliži z rivastigminom niso bili fototoksični in veljajo za obliže, ki ne povzročajo preobčutljivosti. V nekaterih drugih študijah toksičnosti za kožo so opazili blag dražilni učinek na kožo laboratorijskih živali, vključno s kontrolnimi živalmi. To lahko nakazuje možnost, da bi transdermalni obliži z rivastigminom sprožili nastanek blage rdečine pri bolnikih.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic. Zato se bolniki/negovalci ne smejo dotikati oči po rokovanju z obližem (glejte poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Krovna plast:

- polietilen/termoplastična smola /z aluminijem obložen poliestrski film

Aktivni sloj:

- kopolimer (2-etilheksil akrilat in vinil acetat

Adhezivni matriks:

- poliizobuten srednje molekulske mase
- poliizobuten velike molekulske mase
- silicijev dioksid, koloidni brezvodni
- redko tekoči parafin

Opna za nadziranje sproščanja:

- poliestrski film (polietilen tereftalat) obložen s fluoropolimerom

Oranžno tiskarsko črnilo

6.2 Inkompatibilnosti

Da ne bi vplivali na lepljivost transdermalnega obliža, se na predel kože, ki je predviden za namestitev transdermalnega obliža, ne sme nanašati kreme, losjona ali pudra.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka za otroke varna vrečica je narejena iz papir / polietilen teraftalat / polietilen / aluminij / LasPolD večplastnega materiala. Ena vrečica vsebuje en transdermalni obliž.

Rivastigmin Teva B.V. 4,6 mg/24 ur in 9,5 mg/24 ur transdermalni obliž:

Na voljo v pakiranju, ki vsebuje 7, 30 ali 42 vrečic in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 60 (2x30), 84 (2x42) ali 90 (3x30) vrečic.

Rivastigmin Teva B.V. 13,3 mg/24 ur transdermalni obliž:

Na voljo v pakiranju, ki vsebuje 7 ali 30 vrečic in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 60 (2x30) ali 90 (3x30) vrečic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po uporabi transdermalni obliž prepognite na pol z lepljivo stranjo navznoter, vložite v originalno vrečico in varno zavrzite.

Uporabljene in neuporabljene transdermalne obliže zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02914/001-016

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20.6.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.02.2025