

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin Sandoz 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
Rivastigmin Sandoz 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
Rivastigmin Sandoz 13,3 mg/24 h transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

4,6 mg:

En transdermalni obliž sprosti 4,6 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž velikosti 5 cm² vsebuje 9 mg rivastigmina.

9,5 mg:

En transdermalni obliž sprosti 9,5 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž velikosti 10 cm² vsebuje 18 mg rivastigmina.

13,3 mg:

En transdermalni obliž sprosti 13,3 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž velikosti 15 cm² vsebuje 27 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

4,6 mg:

Vsak transdermalni obliž je tanek transdermalni obliž z matriks sistemom, sestavljen iz treh plasti. Zunanji del krovne plasti je bež barve z oznakami „RIV“ 4,6 mg/24 h”.

9,5 mg:

Vsak transdermalni obliž je tanek transdermalni obliž z matriks sistemom, sestavljen iz treh plasti. Zunanji del krovne plasti je bež barve z oznakami „RIV“ 9,5 mg/24 h”.

13,3 mg:

Vsak transdermalni obliž je tanek transdermalni obliž z matriks sistemom, sestavljen iz treh plasti. Okrogel 15 cm² transdermalni dostavni sistem zdravila s krovno plastjo (bež barve), dvojno plastjo adhezivnega matriksa in večjo pravokotno opno za nadziranje sproščanja z jamicami. Zunanji del krovne plasti ima natisnjeno oznako “RIV13,3 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 je potrebno 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 Sandoz 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin Sandoz 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin Sandoz 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Začetni odmerek

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

Vzdrževalni odmerek

Če bolnik ta odmerek po presoji lečečega zdravnika dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih odmerka 4,6 mg/24 h zvišati na 9,5 mg/24 h, 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 h 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 h lečeči zdravnik razmisli o zvišanju odmerka na 13,3 mg/24 h, in sicer pri bolnikih, pri katerih kaže, da je med zdravljenjem s priporočenim dnevnim učinkovitim odmerkom 9,5 mg/24 h 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 tudi razmisliti v primeru, da pri uporabi optimalnega odmerka ni več znakov terapevtskih 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 enakim 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 h.

Prehod z zdravljenja s kapsulami ali peroralno raztopino na zdravljenje z 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 Rivastigmin Sandoz, preidejo na zdravljenje s transdermalnimi obliži Rivastigmin Sandoz na naslednji način:

- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 3 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 6 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- 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 h. 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 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 12 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 h.

Če bolnik po prehodu na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h ta odmerek dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih zvišati odmerek s 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h, 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 h 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 je lahko število od odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso proučili. Pri titriranju odmerka tem bolnikom je potrebna posebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajati odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

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

Transdermalnega obliža se ne sme namestiti na pordelelo, razdraženo ali porezano/opraskano 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 glede uporabe 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, da se robovi dobro 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

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo ugotovljeno preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza reakcij na mestu apliciranja, ki kaže na alergijski kontaktni dermatitis 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, posebno ob spremembah odmerka. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Preveliko odmerjanje zaradi nepravilne uporabe zdravila in napak pri odmerjanju

Zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju zdravila 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 glede uporabe zdravila Rivastigmin Sandoz transdermalni obliž (glejte poglavje 4.2).

Prebavne motnje

Prebavne motnje, 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 so pogostejši 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 odmerka ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroči resne zaplete.

Zmanjšanje telesne mase

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

Drugi neželeni učinki

Pri predpisovanju zdravila Rivastigmin Sandoz transdermalni obliž je potrebna previdnost:

- pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8);
- pri bolnikih z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali pri bolnikih z nagnjenostjo k tem stanjem, ker rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline (glejte poglavje 4.8);
- pri bolnikih, ki so nagnjeni k zapori sečnih izvodil in k epileptičnim napadom, ker holinomimetiki lahko sprožijo te bolezni ali njihovo poslabšanje;
- pri bolnikih z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Rivastigmin lahko povzroči bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsade de pointes*, v pretežni meri pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih s povečanim tveganjem za *torsade de pointes*, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da inducirajo podaljšanje QT in/ali *torsade de pointes* (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Kožne reakcije na mestu apliciranja

Pri uporabi transdermalnega 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 senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v obliki transdermalnega obliža 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 večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, edem, izpuščaje in mehurje), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže na alergijski kontaktni dermatitis pri uporabi obližev z rivastigminom, a 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 in pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe obližev z rivastigminom prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bodo mogli več uporabljati rivastigmina v kateri koli obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je po aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirani) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Rivastigmin lahko poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome.

Po rokovanju z zdravilom Rivastigmin Sandoz transdermalni obliž 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 h.
- 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 okvaro jeter niso proučili. Pri teh bolnikih je potrebna posebna previdnost pri titraciji odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z rivastigminom v obliki transdermalnih obližev niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja.

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov sukcinilholinskega tipa med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi 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 (na primer 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 *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri

fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

Med peroralnim 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 na podganah so opazili podaljšan čas gestacije. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali se rivastigmin izloča v materino mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opažali 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 strojev

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči sinkopo ali delirij. Posledično ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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 varnostnih lastnosti

Med neželenimi učinki, ki so jih opažali pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom, so najbolj pogoste kožne reakcije na mestu apliciranja (običajno blag do zmeren eritem 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 z naslednjim dogovorom: zelo pogosti (≥

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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri 1.670 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.

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
Srčne bolezni	
občasni	bradikardija
neznana	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, tahikardija, sindrom bolnega sinusnega vozla
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, zvišane vrednosti pri testih jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaj
neznana	srbenje, eritem, 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. eritem na mestu aplikacije*, srbenje na mestu aplikacije*, edem na mestu aplikacije*, dermatitis na mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije), astenična stanja (npr. utrujenost, astenija), zvišana telesna temperatura, zmanjšanje telesne mase
redki	padec

*V 24-tedenski kontrolirani študiji na japonskih bolnikih so o rdečini na mestu aplikacije, oteklini na mestu aplikacije in srbenju na mestu aplikacije poročali s pogostnostjo "zelo pogosti".

Opis izbranih neželenih učinkov

Ko so v eni od zgoraj navedenih s placebom kontroliranih študij uporabili odmerke, višje od 13,3 mg/24 h, so opazili nespečnost in popuščanje srca pogosteje kot pri odmerku 13,3 mg/24 h ali pri placebo, kar nakazuje odvisnost neželenih učinkov od velikosti odmerka. Vendar pa se ti dogodki pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom 13,3 mg/24 h niso pojavljali pogosteje kot pri placebo.

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 so bili povezani z rupturo požiralnika (neznana pogostnost).

Draženje kože

V dvojno slepih kontroliranih kliničnih preskušanjih so bile reakcije na mestu apliciranja večinoma blago do zmerno izražene. Do reakcij na mestu apliciranja, 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 pojavnost reakcij na mestu apliciranja, 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 preskušanjih so kožne reakcije pri vsakem obisku ovrednotili s pomočjo lestvice za oceno draženja kože. Pri bolnikih, ki so se zdravili s transdermalnimi obliži z rivastigminom, so večinoma opazili le rahlo ali blago draženje. V teh študijah so draženje 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 ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opažajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, zardevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem, 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. V obdobju trženja zdravila so poročali o prevelikem odmerjanju s transdermalnimi obliži z rivastigminom, do česar je prišlo zaradi nepravilne uporabe/nepravilnega odmerjanja (nameščenih več obližev hkrati), v kliničnih preskušanjih pa so o takih primerih poročali le redko.

Ukrepanje

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 3,4 ure in trajanje zaviranja acetilholinesteraze okrog 9 ur, v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka priporočamo takojšnjo odstranitev vseh transdermalnih obližev Rivastigmin Sandoz. Bolniku se v naslednjih 24 urah ne sme namestiti novih transdermalnih obližev. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. 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 poldrugi uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven približno 9 ur po doseganju največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja zaviranja AChE v CSF s peroralnim rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Zaviranje aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih s peroralnim rivastigminom, je bilo podobno kot zaviranje aktivnosti AChE.

Klinične študije na bolnikih z Alzheimerjevo demenco

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 študiji, kontrolirani s primerjalnim zdravilom.

24-tedenska študija, kontrolirana s placebom

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 tekom 24-tedenskega obdobja 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	Rivastigmin transdermalni obliži 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin kapsule 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
Skupina ITT-LOCF			
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 tednih ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Vrednost p proti placebu	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Povprečna ocena ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Vrednost p proti placebu	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 tednih ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Vrednost p proti placebu	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ proti placebu

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 sospremenljivko. Negativna sprememba na ADAS-Cog lestvici pomeni izboljšanje. Pozitivna sprememba na ADCS-ADL lestvici pomeni izboljšanje.

² Na podlagi testa CMH (van Elterenovega testa) analize po kategorijah za posamezne države. Ocena <4 na lestvici ADCS-CGIC pomeni izboljšanje.

Rezultati 24-tedenske s placebom kontrolirane študije, ki prikazujejo bolnike s klinično pomembnim odzivom na zdravljenje, so zbrani v preglednici 3. Klinično pomembno izboljšanje je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje na ADAS-Cog lestvici za vsaj 4 točke, brez poslabšanja v razvrstitvi ADCS-CGIC in brez poslabšanja na lestvici ADCS-ADL.

Preglednica 3

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)
--	---

	Rivastigmin transdermalni obliži 9,5 mg/24 h	Rivastigmin kapsule 12 mg/dan	Placebo
Skupina ITT-LOCF	N = 251	N = 256	N = 282
Izboljšanje na ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja pri ADCS-CGIC in ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Vrednost p proti placebu	0,037*	0,004*	

*p<0,05 proti placebu

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

48-tedenska študija, kontrolirana s 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 h z učinkovitostjo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h v 48-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja bolnikov z Alzheimerjevo demenco, pri katerih je po začetnem 24-48-tedenskem obdobju odprtega zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom z uporabo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h prišlo do funkcionalnega in kognitivnega upada. Funkcionalni upad so ocenjevali raziskovalci, kognitivni upad pa je bil opredeljen kot zmanjšanje rezultata 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	Rivastigmin 15 cm ² N = 265		Rivastigmin 10 cm ² N = 271		Rivastigmin 15 cm ²		Rivastigmin 10 cm ²	
	n	povpr ečje	n	povpr ečje	DLSM	95% IZ	vrednost p	
ADAS-Cog								
metoda	izhodiščna	264	34,4	268	34,9			
LOCF	vrednost							
vrednost	vrednost	264	38,5	268	39,7			
po 48 tednih dvojno slepega	sprememba	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227

zdravljenja

ADCS-IADL										
metoda	izhodiščna	265	27,5	271	25,8					
LOCF	vrednost									IZ –
po 48 tednih	vrednost	265	23,1	271	19,6					interval
	sprememba	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*		zaupanj
										a
										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 (DLSM) pomeni večje izboljšanje pri uporabi 15 cm² obliža z rivastigminom kot pri uporabi 10 cm² obliža z rivastigminom. ocene pri lestvici ADCS-IADL: pozitivna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov (DLSM) pomeni večje izboljšanje pri uporabi 15 cm² obliža z rivastigminom kot pri uporabi 10 cm² obliža z rivastigminom.

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 zahteve za predložitev rezultatov študij z rivastigminom 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 odmerku doseže merljive koncentracije v plazmi po časovnem zamiku 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 (kot v stanju 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 odmerki znižajo praktično na nič. Čeprav manj izrazito kot pri peroralnem odmerjanju, se je pri stopnjevanju z odmerka 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h oziroma na 13,3 mg/24 h izpostavljenost rivastigminu (C_{max} in AUC) povečala več kot sorazmerno, 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}; pri tem je C_{avg} povprečna koncentracija v obdobju odmerjanja), je bil 0,58 pri transdermalnih obližih rivastigmina 4,6 mg/24 h, 0,77 pri transdermalnih obližih rivastigmina 9,5 mg/24 h in 0,72 pri transdermalnih obližih rivastigmina 13,3 mg/24 h, kar kaže na veliko manjšo fluktuacijo med najnižjimi in najvišjimi koncentracijami kot pri peroralnem odmerjanju (FI = 3,96 za odmerjanje 6 mg/dan in 4,15 za odmerjanje 12 mg/dan).

Z ozirom na plazemske koncentracije rivastigmina v obdobju 24 ur, odmerka rivastigmina, ki se v 24 urah sprosti iz transdermalnega obliža (v mg/24 h), 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 odmerek/kg telesne mase) 43 % za C_{max} in 49 % za AUC_{0-24h} pri transdermalni aplikaciji v primerjavi s 74 % za C_{max} in 103 % za AUC_{0-24h} 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_{0-24h} po uporabi transdermalnega obliža v primerjavi z 71 % za C_{max} in 73 % za AUC_{0-24h} po aplikaciji peroralne oblike.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so opazovali razmerje med telesno maso in izpostavljenostjo 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 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 krvnomožgansko 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 kinetika), 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 minimalno stopnjo zaviranja holinesteraze (<10 %).

Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoencimi citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina glavni izoencimi citokroma P450 sodelujejo le v zelo majhni meri. 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 nelinerano, več kot sorazmerno farmakokinetiko rivastigmina zaradi saturacije njegovega izločanja.

Razmerje med AUC_{∞} presnovka in izhodne učinkovine je bilo približno 0,7 po namestitvi 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 nastane 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 presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo izločanje preko ledvic 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 uporaba nikotina poveča peroralni očistek rivastigmina za 23 % pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) pri peroralnem zaužitju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Starejši ljudje

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 peroralni aplikaciji 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 enkratnem peroralnem odmerku 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, ki vsebujejo rivastigmin. 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

Raziskave toksičnosti peroralnih in topikalnih 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 topikalno odmerjanje je bilo v raziskavah 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 pri odmerku, ki je 10^4 -krat presegal predvideno klinično izpostavljenost. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V raziskavah peroralnega in topikalnega odmerjanja na miših in v raziskavi 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 bregih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opazili nobenih neželenih učinkov rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev. Posebnih študij uporabe zdravila na koži na bregih 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 blagega eritema 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 tereftalatni film, lakiran,

Matriks zdravila:

- vseracemni- α -tokoferol (E 307),
- butilmetakrilat in metilmetakrilat, kopolimer (3:1) (E 1205),
- akrilni kopolimer,

Adhezivni matriks:

- vseracemni- α -tokoferol (E 307),
- silikon (E 900),
- dimetikon 12.500 cSt,

Opna za nadziranje sproščanja:

- poliestrski film, obložen s fluoro-polimerom,

Črnilo za tiskanje:

- smola,
- pigmenti,
- organski polimeri/smole.

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, losijona ali pudra.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pred uporabo shranjujte transdermalni obliž v vrečici.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarno pakiranje

Vsaka za otroke varna vrečica je izdelana iz več plasti in sicer iz papirja/polietilen tereftalata/aluminija/poliakrilnitrila ali iz več plasti papirja/polietilen tereftalata/polietilena/aluminija/poliamida. Ena vrečica vsebuje en transdermalni obliž.

Sekundarno pakiranje

Vrečice so pakirane v kartonsko škatlo.

Na voljo so pakiranja, ki vsebujejo 7 ali 30 vrečic, in skupna pakiranja, ki vsebujejo 60 (2 pakiranja po 30) ali 90 (3 pakiranja po 30) vrečic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po uporabi transdermalni obliž prepognite na pol z lepljivo stranjo navznoter, vložite v originalno vrečko in varno zavrzite nedosegljivo otrokom. Uporabljene in neuporabljene transdermalne obliže zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi ali jih vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/14/01365/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 01. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 07. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 10. 2020