

1. IME ZDRAVILA

Aldemyl 4,6 mg/24 ur transdermalni obliž

Aldemyl 9,5 mg/24 ur transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Aldemyl 4,6 mg/24 ur transdermalni obliž

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

Aldemyl 9,5 mg/24 ur transdermalni obliž

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Aldemyl 4,6 mg/24 ur transdermalni obliž

En okrogel transdermalni obliž sestavljajo: pigmentirana krovna plast breskove barve, naključno potiskana z oznako "Aldemyl 4,6 mg/24 ur" rjave barve; plast s trdnim matriks sistemom, ki vsebuje zdravilno učinkovino; prozorna adhezivna kontaktna plast in brezbarvna do rahlo kremno obarvana opna za nadziranje sproščanja, večja od obliža, z zarezo ter majhnimi vdolbinicami, ki obkrožajo obliž. En obliž ima tudi zaščitno podlogo, prozorne do rahlo rjavkaste barve in je večja od obliža.

Aldemyl 9,5 mg/24 ur transdermalni obliž

En okrogel transdermalni obliž sestavljajo: pigmentirana krovna plast breskove barve, naključno potiskana z oznako "Aldemyl 9,5 mg/24 ur" rjave barve; plast s trdnim matriks sistemom, ki vsebuje zdravilno učinkovino; prozorna adhezivna kontaktna plast in brezbarvna do rahlo kremno obarvana opna za nadziranje sproščanja, večja od obliža, z zarezo ter majhnimi vdolbinicami, ki obkrožajo obliž. En obliž ima tudi zaščitno podlogo, prozorne do rahlo rjavkaste barve in je večja od obliža.

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	Stopnja sproščanja rivastigmina <i>in vivo</i> na 24 ur
Aldemyl 4,6 mg/24 ur	4,6 mg
Aldemyl 9,5 mg/24 ur	9,5 mg
Zdravilo z rivastigminom 13,3 mg/24 ur*	13,3 mg

*Velikosti odmerka 13,3 mg/24 ur s tem zdravilom ni mogoče doseči. Za stanja, ki zahtevajo uporabo to velikost odmerka rivastigmina, so na voljo transdermalni obliži 13,3 mg/24 ur drugih imetnikov dovoljenj za promet.

Začetni odmerek

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

Vzdrževalni odmerek

Če bolnik ta odmerek po presoji lečečega zdravnika dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih odmerek 4,6 mg/24 ur 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) medtem, ko so jemali priporočeni dnevni učinkoviti odmerek 9,5 mg/24 ur (glejte poglavje 5.1).

Klinične koristi rivastigmina je treba v rednih presledkih ponovno ocenjevati. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi 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 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 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 z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s transdermalnimi obliži Aldemyl 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 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 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:

Zdravila Aldemyl ni smiselno uporabljati 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 priporočenim učinkovitim odmerkom 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 bo potrebno zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekiniti.

Okvara jeter:

Zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu se je pri blagi do zmerni okvari jeter, kar so opažali pri uporabi peroralnih oblik zdravila, potrebno natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter lahko število od odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili, zato je pri teh bolnikih potrebno posebno previdno titriranje odmerkov (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 prsih, 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 pordelo, razdraženo ali porezano/spraskano 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 ta 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 za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali druge derivate karbamata.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti 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 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 Aldemyl (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 ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Zmanjšanje telesne mase

Bolnikom z Alzheimerjevo boleznijo se lahko zmanjša telesna masa v času jemanja zaviralcev holinesteraze, tudi rivastigmina. Med zdravljenjem s transdermalnimi obliži Aldemyl je treba spremljati bolnikovo telesno maso.

Bradikardija

Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti 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 lahko sprožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Drugi neželeni učinki

Previdnost je potrebna pri predpisovanju transdermalnih obližev Aldemyl:

- 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 z nagnjenostjo k tem boleznim, ker lahko rivastigmin povzroči povečano izločanje želodčne kisline (glejte poglavje 4.8);
- bolnikom, ki so nagnjeni k zapori sečnih izvodil in k epileptičnim napadom, ker lahko holinomimetiki sprožijo te bolezni ali njihovo poslabšanje;
- bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Reakcije na mestu apliciranja na kožo

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 transdermalnem obližu 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, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), 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, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža 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. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja trženja zdravila so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminiranega) 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 s transdermalnimi obliži Aldemyl 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

Bolniki s telesno maso manjšo od 50 kg:

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 okvaro jeter niso proučili. Pri titriranju odmerka je pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S transdermalnimi obliži Aldemyl specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina 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 morebitnih aditivnih učinkov se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil (npr. oksibutinina, tolterodina).

Pri kombiniranem zdravljenju z rivastigminom in različnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (vključno z atenololom) so poročali o aditivnih učinkih, ki so vodili v bradikardijo (posledica česar je lahko sinkopa). Pričakovati je, da je uporaba srčno-žilnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta povezana z največjim tveganjem, vendar obstajajo poročila tudi pri bolnikih, ki jemljejo druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Zato je potrebna previdnost, kadar rivastigmin uporabljamo v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in tudi z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (npr. antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, digitalisovi glikozidi, pilokarpin).

Ker predstavlja bradikardija dejavnik tveganja za pojav *torsade de pointes*, je pri uporabi kombinacije rivastigmina in zdravil, ki lahko povzročajo *torsade de pointes*, kot so antipsihotiki npr. nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veralprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin potrebna izjemna previdnost in 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 samicah so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano ali se ta učinek pojavlja tudi pri ljudeh. Na voljo ni kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ni dovoljeno 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 naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah pri jemanju rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na plodnost ali 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. Zaradi tega 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 varnostnega profila

Med neželenimi učinki, ki so jih opažali 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 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti).

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 nadzorovanih 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, agitiranost

občasni	agresivnost
neznana pogostnost	halucinacije, nemir, nočne more
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol, sinkopa, omotičnost
občasni	psihomotorična hiperaktivnost
zelo redki	ekstrapiramidni simptomi
neznana pogostnost	poslabšanje Parkinsonove bolezni, konvulzije, tremor, somnolenca
Srčne bolezni	
občasni	bradikardija
neznana pogostnost	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, tahikardija, sindrom sinusnega vozla
Žilne bolezni	
neznana pogostnost	hipertenzija
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu
občasni	razjeda želodca
neznana pogostnost	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	hepatitis, zvišani testi delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaj
neznana pogostnost	srbenje, eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis (diseminiran)
Bolezni sečil	
pogosti	urinska inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	kožne reakcije na mestu aplikacije (npr. rdečina, srbenje in oteklina 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 nadzorovani študiji pri japonskih bolnikih so "zelo pogosto" poročali o rdečini, srbenju in oteklini na mestu aplikacije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Kadar so v zgoraj navedeni, s placebom nadzorovani študiji, uporabljali odmerke, ki so bili višji od 13,3 mg/24 ur, so opazali nespečnost in srčno popuščanje pogosteje kot pri odmerku 13,3 mg/24 ur ali pri placebo, kar nakazuje odvisnost od velikosti odmerka. Vendar pa se ti dogodki pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom 13,3 mg/24 ur v primerjavi s placebom niso pojavljali pogosteje.

Naslednje neželene učinke so opazili samo pri uporabi kapsul in peroralne raztopine z rivastigminom, ne pa v kliničnih študijah z uporabo transdermalni obližev z rivastigminom: splošno slabo počutje, zmedenost, povečano potenje (pogosto); razjede dvanajstnika, angino pektoris (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 nadzorovanih kliničnih študijah so bile reakcije na mestu aplikacije večinoma blage do zmerne. Pojavnost kožnih reakcij na mestu aplikacije pri bolnikih, zdravljenih s transdermalnimi obliži z rivastigminom, ki so vodile do prekinitve zdravljenja, je bila $\leq 2,3$ %. Pojavnost kožnih reakcij na mestu aplikacije, ki so vodile v prekinitve zdravljenja, je bila višja v azijski populaciji in sicer je znašala 4,9 % pri Kitajcih in 8,4 % pri Japoncih.

V dveh 24-tedenskih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah 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, je bilo draženje kože večinoma zelo blago ali blago. V hudi obliki se je v teh študijah pojavila pri $\leq 2,2$ % bolnikov, v japonski študiji pa pri $\leq 3,7$ % bolnikov od vseh bolnikov, zdravljenih 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.

Pri zmernih zastrupitvah so poročali o holinergični toksičnosti z muskarinskimi simptomi, kot so mioza, zardevanje, prebavne motnje, vključno z bolečino v trebuhu, navzea, bruhanje in driska,

bradikardija, bronhospazem in povečana bronhialna sekrecija, hiperhidroza, nehoteno uriniranje in/ali defekacija, solzenje, hipotenzija in prekomerno slinjenje.

V hujših primerih se lahko pojavijo nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, krči in zastoj dihanja, lahko tudi s smrtnim izidom.

V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o primerih omotice, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in utrujenosti. Čeprav so v obdobju trženja zdravila poročali o prevelikem odmerjanju transdermalnih obližev z rivastigminom, do česar je prišlo zaradi nepravilne uporabe/odmerjanja (nameščenih več obližev hkrati), pa so o teh primerih redko poročali v kliničnih študijah.

Zdravljenje

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 3,4 ure in trajanje zaviranja acetilholinesteraze okrog 9 ur, je v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka priporočljiva takojšnja odstranitev vseh transdermalnih obližev Aldemyl. 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

Mehanizem delovanja

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.

Farmakodinamični učinki

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 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 preskušane 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.

Klinična učinkovitost in varnost

Alzheimerjeva demenca

Učinkovitost transdermalnih obližev Aldemyl pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so dokazali v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani osnovni študiji in njeni odprti podaljšani fazi ter v 48-tedenski dvojno slepi primerjalni študiji.

24-tedenska študija, nadzorovana s placebom

Bolniki, vključeni v s placebom nadzorovano 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 higijene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanja zmožnosti orientacije v okolju kot tudi ukvarjanja z denarnimi zadevami). 24-tedenski rezultati teh treh metod ocenjevanja so zbrani v preglednici 2.

Preglednica 2

	transdermalni obliži z rivastigminom	kapsule z rivastigminom	placebo
	9,5 mg/24 h	12 mg/dan	
Skupina ITT-LOCF	N = 251	N = 256	N = 282
ADAS-Cog			
	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Povprečje ob izhodišču ±SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	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			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Povprečna ocena ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Vrednost p proti placebu	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Povprečje ob izhodišču ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	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≤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 Elternevega testa) analize po kategorijah za posamezne države. Ocena <4 na lestvici ADCS-CGIC pomeni izboljšanje.

Rezultati bolnikov s klinično pomembnim odzivom iz 24-tedenske s placebom kontrolirane študije so navedeni v preglednici 3. Klinično pomembno izboljšanje je bilo opredeljeno primarno 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 (%)		
	transdermalni obliži z rivastigminom 9,5 mg / 24 ur	kapsule z rivastigminom 12 mg / dan	placebo
ITT-LOCF populacija	N = 251	N = 256	N = 282
Vsaj 4 točke izboljšanja po ADAS-Cog brez poslabšanja ADCS- CGIC in ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-vrednost proti placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 proti placebo

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

48-tedenska študija, nadzorovana z aktivnim primerjalnim zdravilom

Bolniki, vključeni v aktivno nadzorovano 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 demenco, 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

Populacija/Obisk			rivastigmin 15 cm ²		rivastigmin 10 cm ²		rivastigmin 15 cm ²		rivastigmin 10 cm ²		
			N = 265		N = 271						
			n		n	povpr.	DLSM	95%IZ	vrednost p		
ADAS-Cog											
metoda LOCF	po 48. tednih dvojno slepega zdravljenja	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											
metoda 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 z rivastigminom 15 cm² kot pri uporabi obliža z rivastigminom 10 cm²

ocene pri lestvici ADCS-IADL: pozitivna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža z rivastigminom 15 cm² kot pri uporabi obliža z rivastigminom 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 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 z rivastigminom 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 z 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 ($(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{avg}}$; pri tem je C_{avg} povprečna koncentracija v obdobju odmerjanja), je bil 0,58 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 4,6 mg/24 ur, 0,77 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 9,5 mg/24 ur in 0,72 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 13,3 mg/24 ur, 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 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 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 %).

Na podlagi *in vitro* raziskav ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki se presnavljajo preko naslednjih citokromskih izoencimov: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ali CYP2B6. Na osnovi dokazov iz študij na živalih je ugotovljeno, da so glavni izoencimi citokroma P450 minimalno vključeni v presnovo rivastigmina.

Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/ur, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/ur, kar je v skladu z nelinerano nesorazmerno 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 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 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.

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da uporaba nikotina poveča peroralni očistek rivastigmina za 23 % pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n = 75 kadircev in 549 nekadircev) po peroralni aplikaciji kapsule z rivastigminom do 12 mg/dan.

Starejši bolniki

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 enkratnem 3 mg ali 6 mg peroralnem odmerku je bil povprečni peroralni očistek rivastigmina približno 46 – 63 % nižji pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (n = 10, z rezultatom 5 - 12 po Child-Pugh lestvici, dokazan z biopsijo) kot pri zdravih posameznikih (n = 10).

Okvara ledvic

Pri osebah z okvaro ledvic niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži z rivastigminom. Rezultati populacijske analize kažejo, da očistek kreatinina zanemarljivo vpliva na koncentracijo rivastigmina ali njegovega presnovka v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka zato ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave 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 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 v odmerku, ki je 10^4 -krat presegal dotedanjo klinično izpostavljenost. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Glavni presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V raziskavah peroralnega in lokalnega odmerjanja na miših in raziskavah 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. Pri

peroralnih študijah pri samicah in samcih podgan niso opazili neželenih učinkov rivastigmina na plodnost ali reproduktivno sposobnost tako generacije staršev kot generacije potomcev teh živali. Posebnih kožnih študij na brejih živalih niso opravili.

Transdermalni obliži z rivastigminom niso bili fototoksični, zato se smatra, da 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, je rivastigmin povzročal blago draženje oči/sluznice. 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 s potiskom:

- polietilen/poliestrski film

Matriks zdravila:

- akrilni kopolimer
- polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat)

Pritrditveni matriks:

- dimetikon
- silikonski adheziv

Opna za nadziranje sproščanja:

- poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

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.

Transdermalni obliž pred uporabo shranjujte v vrečki.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En okrogel obliž je posamično pakiran v zavarjeno za otroke varno vrečko iz več plasti in sicer iz polietilen tatraftalata (PET), belega polietilena z nizko gostoto (WLDPE), aluminijske folije in poliakrilonitrila.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih s po 7 ali 30 vrečk ali v skupnih pakiranjih s po 60 (2 pakiranj po 30) ali 90 (3 pakiranja po 30) vrečkami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Uporabljeni obliž prepognite tako, da se obe lepljivi površini stikata, vložite v originalno vrečko in varno zavržite nedosegljivo otrokom.

Uporabljene ali neuporabljene transdermalne obliže ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi ali jih vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

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

H/15/01996/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 09. 03. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.1.2019