

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки трансдермален пластир освобождава 4,6 mg ривастигмин за 24 часа. Всеки трансдермален пластир от 4,15 cm² съдържа 7,17 mg ривастигмин (rivastigmine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир

Правоъгълни пластири, с размер около 2,5 cm на 1,8 cm със заоблени ъгли. Всеки пластир се състои от комбинация от прозрачна, отделяща се лента, която се отстранява, функционален слой, съдържащ лекарството в адхезивна (DIA) матрица и защитен покриващ слой. Покриващият слой е прозрачен до полупрозрачен, с многократно повтарящ се надпис "R5"

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Подобно на всяко лечение, започнато при пациенти с деменция, лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще прилага и следи лечението.

Дозировка

Трансдермални пластири

Скорост на освобождаване на ривастигмин *in vivo* за 24 часа

Rivastigmine 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmine 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmine 13,3 mg/24 h	13,3 mg

* Разрешение за употреба на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h трансдермален пластир понастоящем няма, обаче, тази форма може да се предлага от други притежатели на разрешение за употреба.

Начална доза

Лечението се започва с 4,6 mg/24 часа.

Поддържаща доза

Ако тази доза е с добра поносимост според лекуващия лекар, след минимум четири седмици лечение, дозата от 4,6 mg/24 часа трябва да се повиши до 9,5 mg/24 часа, препоръчителната

дневна ефективна доза, с която трябва да продължи лечението докато пациентът демонстрира терапевтична полза.

Повишаване на дозата

9,5 mg/24 часа е препоръчваната дневна ефективна доза, с която трябва да се продължи докато пациентът демонстрира терапевтична полза. Ако се понася добре и само след минимум шестмесечно лечение с доза от 9,5 mg/24 часа, лекуващият лекар може да обмисли повишаване на дозата до 13,3 mg/24 часа при пациенти, които демонстрират значим когнитивен спад (напр. намаляване на MMSE) и/или функционален спад (на базата на физическа оценка), докато са на препоръчителната ефективна дневна доза от 9,5 mg/24 часа (вж. точка 5.1).

Клиничната полза от ривастигмин трябва периодично да се преоценява. Трябва също да се обмисли и спиране на лечението, при данни за липса на терапевтичен ефект при оптималната доза.

Ако се наблюдават нежелани реакции от стомашно-чревния тракт, лечението трябва временно да се прекрати до отшумяване на нежеланите реакции. Лечението с трансдермален пластир може да се започне отново със същата доза, ако лечението не е прекъсвано за повече от три дни. В противен случай лечението трябва се започне отново с 4,6 mg/24 часа.

Преминаване от капсули или перорален разтвор на трансдермални пластири

Въз основа на сравнителната експозиция между перорален и трансдермален ривастигмин (вж. точка 5.2), пациентите, лекувани с ривастигмин капсули или перорален разтвор могат да преминат на лечение с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири, както следва:

- Пациент, който приема доза от 3 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема доза от 6 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема постоянна и добре поносима доза от 9 mg/24 часа перорален ривастигмин може да премине на лечение с 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири. Ако пероралната доза от 9 mg/дневно не е била постоянна или добре толерирана, се препоръчва преминаване на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема доза от 12 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири.

След преминаване на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири, в случай че се понася добре след минимален период на лечение от четири седмици, дозата от 4,6 mg/24 часа трябва да се увеличи на 9,5 mg/24 часа, която е препоръчваната ефективна доза.

Препоръчва се първият трансдермален пластир да се приложи в деня след приема на последната перорална доза.

Специални популации

- Педиатрична популация: Няма съответно приложение на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.
Пациенти с тегло под 50 kg: Необходимо е повишено внимание при титриране на дозата при пациенти с тегло под 50 kg над препоръчителната ефективна доза от 9,5 mg/24 часа (вж. точка 4.4). При тях могат да се получат повече нежелани реакции и е по-вероятно лечението да бъде спряно поради появата на нежелани реакции.
- Чернодробно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации, наблюдавана при пероралните форми, трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично значимо чернодробно увреждане могат да получат повече нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

- Бъбречно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации, наблюдавана при пероралните форми, трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно увреждане могат да получат повече нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Трансдермалните пластири трябва да се прилагат веднъж дневно на суха, чиста, обезкосмена, здрава кожа в горната или долна част на гърба, мишницата или гърдите, на място, което няма да има триене от прилепнали дрехи. Не се препоръчва прилагане на трансдермалния пластир в областта на бедрото или корема поради намалена бионаличност на ривастигмин, наблюдавана при поставяне на трансдермалния пластир в тези области.

Трансдермалният пластир не трябва да се прилага върху кожа, която е зачервена, възпалена или с нарушена цялост. За да се намали до минимум възможния риск от възпаление на кожата, трябва да се избягва повторно прилагане на същото място за период от 14 дена.

Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да получат някои важни инструкции относно приложението:

- Всеки ден пластирът от предишния ден трябва да се отстрани преди да се постави новият (вж. точка 4.9).
- Пластирът трябва да се замени с друг след 24 часа. Във всеки момент трябва да се носи само по един пластир (вж. точка 4.9).
- Пластирът трябва да се притисне здраво надолу в продължение на поне 30 секунди, като се използва дланта на ръката, докато ъглите залепнат добре.
- Ако пластирът падне, трябва да се постави нов за остатъка от деня, който да се замени с нов в обичайното време на следващия ден.
- Пластирът може да се използва в ежедневието, включително при къпане и горещо време.
- Пластирът не трябва да се излага на външни източници на топлина (напр. прекомерно излагане на слънце, сауни, солариуми) за продължителен период от време.
- Пластирът не трябва да се реже на парчета.

4.3 Противопоказания

Употребата на това лекарство е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестваща анамнеза за реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози, особено при промяна на дозите. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 4,6 mg/24 часа.

Неправилно прилагане на лекарствения продукт и грешки при дозирането, водещи до предозиране

Неправилното прилагане на лекарствения продукт и грешките при дозирането на ривастигмин трансдермален пластир водят до сериозни нежелани реакции; при някои случаи се е налагала хоспитализация и рядко се е стигало до фатален изход (вж. точка 4.9). Повечето случаи на неправилно прилагане на лекарствения продукт и грешки при дозирането му са свързани с неотстраняване на стария пластир при поставянето на новия и носене на повече от един пластир по едно и също време. Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да получат важни

инструкции относно прилагането на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последици.

Загуба на тегло

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи теглото при прием на инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. По време на лечението с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири трябва да се следи теглото на пациента.

Други нежелани реакции

Трябва да се внимава при предписване на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири:

- при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синуатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8);
- при пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти с предиспозиция за тези заболявания, тъй като ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха (вж. точка 4.8);
- при пациенти с предиспозиция към обструкция на пикочните пътища и припадъци, холинергичните вещества могат да индуцират или да доведат до екзацербация на тези заболявания;
- при пациентите с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Кожни реакции на мястото на приложение

При прилагане на ривастигмин пластир може да възникнат кожни реакции на мястото на приложение и обикновено са леки или умерени по тежест. Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да бъдат внимателно инструктирани за това.

Тези реакции не са сами по себе си признак на алергизиране. Все пак, употребата на ривастигмин пластир може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се подозира, ако реакцията на мястото на приложение е разпространена извън границите на пластира, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващ се еритем, едем, папули, везикули) и ако симптомите не се повлияват значително в рамките на 48 часа след премахване на пластира. В тези случаи лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

Пациентите, при които се развият реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир и които все още се нуждаят от лечение с ривастигмин, след отрицателен тест за алергия и под строг медицински контрол, трябва да преминат към перорално лечение с ривастигмин. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин при експозиция на ривастигмин пластир, да не могат да приемат ривастигмин под каквато и да е форма.

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти, при които са наблюдавани дисеминирани кожни реакции на свръхчувствителност, след приложение на ривастигмин, независимо от начина на приложение (перорален, трансдермален). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Други предупреждения и предпазни мерки

Ривастигмин може да доведе до екзацербация или да предизвика екстрапирамидни симптоми.

След работа с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири трябва да се избягва контакт с очите (вж. точка 5.3). Ръцете трябва да се мият със сапун и вода след отстраняване на пластира. В случай на контакт с очите или ако очите се зачервят след работа с пластира, ги измийте веднага с обилно количество вода и потърсете лекарска помощ, ако симптомите не отшумят.

Специални популации

- При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е по-вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции (вж. точка 4.2). Внимателно титрирайте и проследете тези пациенти за поява на нежелани реакции (напр. прекомерно гадене или повръщане) и обмислете намаляване на поддържащата доза до 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир при поява на такива нежелани реакции.
- Чернодробно увреждане: При пациентите с клинично значимо чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Обмислете да използвате 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир като начална и **максимална** доза при тези пациенти.
- Бъбречно увреждане: При пациентите с клинично значимо бъбречно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Обмислете да използвате 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир като начална и максимална доза при тези пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири.

Като холинестерзен инхибитор ривастигмин може да усилва ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холинергични вещества и може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между перорален ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на пероралния ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след едновременното приложение на дигоксин и перорален ривастигмин.

Едновременното приложение на ривастигмин с често предписвани лекарствени продукти като антиациди, антиеметици, антидиабетни средства, централно-действащи антихипертензивни средства, бета-блокери, калциеви антагонисти, инотропни средства, противоисхемични, нестероидни противовъзпалителни средства, естрогени, аналгетици, бензодиазепини и антихистамини, не е свързано с промяна на кинетиката на ривастигмин или с повишен риск от клинично значими неблагоприятни ефекти.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличение на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета или ембрионалното и феталното развитие при плъхове и зайци, освен при дози, свързани с токсичност за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да компроментира способността за работа с машини. Освен това, ривастигмин може да причини синкоп или делириум. В резултат на това, ривастигмин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, при пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин, способността да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Кожни реакции на мястото на приложение (обикновено лека до умерена степен на еритем на мястото на приложение), са най-честите нежелани реакции, наблюдавани при употреба на ривастигмин трансдермален пластир. Следващите най-чести нежелани реакции са стомашно-чревни и включват гадене и повръщане.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органи класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Таблица 1 показва нежеланите реакции, съобщени при 854 пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани в рандомизирани, двойно-слепи, плацебо- и активно контролирани клинични проучвания с ривастигмин трансдермални пластири с продължителност 24-48 седмици и през постмаркетинговия период.

Таблица 1

Инфекции и инфестации	
Чести	Инфекция на пикочната система
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Анорексия, намален апетит
Нечести	Дехидратация
Психични нарушения	
Чести	Тревожност, депресия, делириум, емоционална възбуда
Нечести	Агресия
С неизвестна	Халюцинации, безпокойство

честота	
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, синкоп, замаяност
Нечести	Психомоторна хиперактивност
Много редки	Екстрапирамидни симптоми
С неизвестна честота	Влошаване на болестта на Паркинсон, гърчове
Сърдечни нарушения	
Нечести	Брадикардия
С неизвестна честота	Атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене, тахикардия, синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка
Нечести	Язва на стомаха
С неизвестна честота	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит, повишени чернодробни функционални показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив
С неизвестна честота	Пруритус, еритем, уртикария, мехури, алергичен дерматит, дисеминирана кожна реакция на свръхчувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Уринна инконтиненция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Реакции на мястото на приложение на кожата (напр. еритем на мястото на приложение, пруритус на мястото на приложение, едем на мястото на приложение, дерматит на мястото на приложение, възпаление на мястото на приложение), състояния на астения (напр. умора, астения), пирексия, понижено телло
Редки	Припадък

Описание на избрани нежелани реакции

В споменатото по-горе плацебо-контролирано проучване, при употреба на по-високи дози от 13,3 mg/24 часа, нежеланите реакции като безсъние и сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често отколкото при употребата на 13,3 mg/24 часа или плацебо, което предполага наличието на взаимовръзка доза-ефект. Все пак тези реакции не настъпват с по-голяма честота при ривастигмин 13,3 mg/24 часа в сравнение с плацебо.

Следните нежелани реакции са наблюдавани само при ривастигмин капсули и перорален разтвор, но не и при клинични проучвания с ривастигмин трансдермални пластири: сънливост, неразположение, тремор, обърканост, повишено изпотяване (често), язва на дванадесетопръстника, исхемична болест на сърцето (рядко); гастро-интестинално кървене (много рядко); и някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (с неизвестна честота).

Възпаление на кожата

В 24-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, кожните реакции са измервани при всяко посещение чрез използване на скала за степенуване на кожното възпаление, която подрежда степента на еритем, едем, лющене, фисури, пруритус и

болка/жилене/парене на мястото на приложение. Най-често наблюдаваният симптом е еритем, който преминава за 24 часа при по-голяма част от пациентите. В 24-седмичното двойносляпо проучване, най-често наблюдаваните симптоми (скала за степенуване на кожното възпаление) с ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири с много леко изразен (21,8%), лек (12,5%) или умерен (6,5 %) еритем или много леко изразен (11,9%), лек (7,3 %) или умерен (5,0%) пруритус. Най-често наблюдаваните тежки симптоми при ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири са пруритус (1,7%) и еритем (1,1%). Повечето кожни реакции са ограничени до мястото на приложение и водят до прекратяване на лечението само при 2,4% от пациентите в групата на лечение с ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир.

В 48-седмично активно контролирано клинично изпитване случаите на възпаление на кожата са събирани като съобщени от пациентите или от грижещите се за тях нежелани реакции. Най-често съобщаваната кожна възпалителна реакция през първите 24 седмици на двойносляпо приложение на ривастигмин 13,3 mg/24 часа трансдермални пластири и ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири е съответно еритем на мястото на приложение (5,7% спр. 4,6%) и сърбеж на мястото на приложение (3,6% спр. 2,8%). Процентите намаляват както в групата на ривастигмин 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир, така и в групата на ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир в течение на времето (>24 седмици): еритем на мястото на приложение (0,8% спр. 1,6%) и сърбеж на мястото на приложение (0,4% спр. 1,2%), съответно. Сърбежът на мястото на приложение е довел до прекъсване на лечението при 1,1% от пациентите във всяка една от терапевтичните групи по време на цялата 48-седмична двойносляпа фаза на лечение. Реакциите на мястото на приложение са най-често леки до умерени по тежест, като тежки са оценени при по-малко от 2% от пациентите.

Директно сравнение на честотите на кожните възпалителни реакции, съобщени във всяко едно от тези проучвания не може да бъде направено поради разликата в начина на събиране на данните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране с перорален ривастигмин не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин. Наблюдаваните прояви включват гадене, повръщане и диария, хипертония или халюцинации. Поради известния ваготоничен ефект на холинестеразните инхибитори върху сърдечната честота, могат да възникнат също брадикардия и/или синкоп. При един случай след прием на 46 mg перорален ривастигмин и последващо консервативно поведение пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа. По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на предозиране с ривастигмин трансдермални пластири в резултат на грешки при употребата/дозироването (прилагане на повече от един пластир по едно и също време). Обичайните симптоми, съобщавани при тези случаи са подобни на тези, наблюдавани при случаите на предозиране с пероралните форми на ривастигмин.

Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 3,4 часа и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране всички Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири да се премахнат незабавно и да не се прилага друг трансдермален пластир през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди

употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, антихолинестеразни продукти, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно, ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медицията когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от перорален ривастигмин е дозозависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с перорален ривастигмин, е сходно с инхибирането на активността на AChE.

Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин трансдермални пластири при пациенти с Алцхаймерова деменция е показана в 24-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано, основно проучване и неговата отворена фаза на продължение и в 48-седмично двойносляпо сравнително проучване.

24-седмично, плацебо-контролирано проучване

Пациентите, включени в плацебо-контролираното проучване имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-20. Ефикасността е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали во време на 24-седмичния период на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението) и ADAS-CGIC (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Общо впечатление на лекаря относно промяната [Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change] - подробна, цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице), ADAS-ADL (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Ежедневни дейности [Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living] - оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.). Резултатите от 24-седмичното проучване за трите оценъчни показателя са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2

	Ривастигмин трансдермални пластири 9,5 mg/24 часа N = 251	Ривастигмин капсули 12 mg/дн. N = 256	Плацебо N = 282
ITT-LOCF популация			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Средно изходно ниво ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Средна промяна на 24-та седмица ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-стойност спрямо плацебо	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Среден скор ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-стойност спрямо плацебо	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Средно изходно ниво ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Средна промяна на 24-та седмица ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,5 ± 9,4
p-стойност спрямо плацебо	0,013* ¹	0,039* ¹	

*p<0,05 спрямо плацебо

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Последно извършено наблюдение (Last Observation Carried Forward)

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариата. Негативните ADAS-Cog промени означават подобрение.

Положителните ADCS-ADL промени означават подобрение.

² Въз основа на CMH тест (van Elteren тест) блокиране за държава. ADCS-CGIC скор <4 показва подобрение.

Резултатите от клинично-значимо повлиялите се от 24-седмичното плацебо-контролирано проучване са предоставени в Таблица 3. Клинично значимите подобрения са дефинирани предварително като подобрение с най-малко 4 точки от ADAS-Cog, без влошаване при ADCS-CGIC и без влошаване при ADCS-ADL.

Таблица 3

	Пациенти с клинично значим отговор (%)		
	Ривастигмин трансдермални пластири 9,5 mg/24 часа N = 251	Ривастигмин капсули 12 mg/дн. N = 256	Плацебо N = 282
ITT-LOCF популация			
Най-малко 4 точки подобрене от ADAS-Cog и без влошаване на ADCS- CGIC и ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-стойност спрямо плацебо	0,037*	0,004*	

*p<0,05 спрямо плацебо

Както се предполага от груповото моделиране, 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири проявяват експозиция подобна на тази, предоставена от перорална доза от 12 mg/дневно.

48-седмично активно контролирано, сравнително проучване

Пациентите, включени в активно контролираното, сравнително проучване имат изходен MMSE скор 10-24. Дизайнът на проучването цели сравняване на ефикасността на 13,3 mg/24 часа трансдермалния пластир спрямо 9,5 mg/24 часа трансдермалния пластир по време на 48-седмична двойно-сляпа (ДС) фаза на лечение, при пациенти с болест на Алцхаймер, които са показали функционален и когнитивен спад след първоначалната 24-48 седмична отворена фаза на лечение с поддържаща доза от 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир. Функционалният спад се оценява от изследователя, а когнитивният спад се определя чрез спадане в MMSE скор от ≥ 2 точки спрямо предходната визита или спадане от ≥ 3 точки спрямо изходната стойност. Ефикасността се установява чрез употребата на ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението) и ADCS-IADL (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Инструментални ежедневни дейности), оценяваща инструментални ежедневни дейности, включващи боравене с финанси, приготвяне на храна пазар, способност за ориентирание в околната среда, способност за оставане сам. Получените през 48-те седмици резултати от двата инструмента за оценка са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4

Популация/Визита		Ривастигмин 15 cm ²		Ривастигмин 10 cm ²		Ривастигмин 15 cm ²		Ривастигмин 10 cm ²	
		N = 265		N = 271		DLSM	95% CI	p-стойност	
		n	Средно	n	Средно				
ADAS-Cog									
LOCF	Изходна стойност	264	34,4	268	34,9				
	ДС-48-ма седмица	264	38,5	268	39,7				
	Промяна	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Изходна стойност	265	27,5	271	25,8				
	48-ма седмица	265	23,1	271	19,6				
	Промяна	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – доверителен интервал.

DLSM – разлика в стойностите по метода на най-малките квадрати.

LOCF – последно наблюдение изнесено напред.

ADAS-cog скорове: Негативната разлика в DLSM показва по-значимо подобрене при ривастигмин 15 cm² спрямо ривастигмин 10 cm².

ADCS-IADL скорове: Позитивната разлика в DLSM показва по-значимо подобрене при ривастигмин 15 cm² спрямо ривастигмин 10 cm².

N е броят пациенти с направена изходна оценка (последна оценка в първоначалната отворена фаза) и с поне една оценка след изходната (за LOCF).

DLSM, 95% CI, и p-стойността са базирани на ANCOVA (ковариационен анализ) модел коригиран за съответната страна и изходния ADAS-cog скор.

* p<0,05

Източник: Проучване D2340-Таблица 11-6 и Таблица 11-7

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ривастигмин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на Алцхаймерова деменция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Резорбцията на ривастигмин от ривастигмин трансдермални пластири е бавна. След първата доза, установими плазмени концентрации се наблюдават след период на закъснение от 0,5-1 час. C_{max} се достига след 10-16 часа. След пика, плазмената концентрация бавно се понижава през останалата част на 24-часовия период на приложение. При многократно дозиране (като при стационарно състояние), след като предходния трансдермален пластир се замени с нов, плазмената концентрация първоначално бавно се понижава за период от средно 40 минути, докато абсорбцията от новия трансдермален пластир стане по-бърза от елиминирането и плазмените стойности започват да нарастват до постигане на нов пик след приблизително 8 часа. При стационарно състояние, най-ниските нива са приблизително 50 % от пиковите нива, за разлика от пероралното приложение, при което концентрацията спада фактически до нула между дозите. Въпреки че е по-малко изразено отколкото с формата за перорално приложение, експозицията на ривастигмин (C_{max} и AUC) нараства право пропорционално с фактор 2,6 и 4,9 при покачване от 4,6 mg/24 часа до 9,5 mg/24 часа и до 13,3 mg/24 часа, съответно. Индексът на флукуация (FI), мярка за относителната разлика между пиковите и междинните концентрации ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), е 0,58 за ривастигмин 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири, 0,77 за ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири и 0,72 за ривастигмин 13,3 mg/24 часа трансдермални пластири, което показва по-малката флукуация между междинните и пиковите концентрации в сравнение с формата за перорално приложение (FI = 3,96 (6 mg/дневно) и 4,15 (12 mg/дневно)).

Дозата на ривастигмин, освободена от трансдермалния пластир за период от 24 часа (mg/24 часа), не може директно да се приравни към количеството (mg) ривастигмин, което се съдържа в капсулите, по отношение на плазмената концентрация, получена за период от 24 часа.

Вариабилността между отделни индивиди на единична доза при фармакокинетичните параметри на ривастигмин (приравнени до доза/kg телесно тегло) е 43% (C_{max}) и 49% (AUC_{0-24h}) след трансдермалното приложение, в сравнение със съответно 74% и 103% след пероралната форма. Вариабилността между пациентите при проучване за стационарни концентрации при Алцхаймерова деменция, е в повечето случаи 45% (C_{max}) и 43% (AUC_{0-24h}) след употребата на трансдермален пластир, и съответно 71% и 73% след прилагане на пероралната форма.

Наблюдавана е взаимовръзката между експозицията с активното вещество при стационарно състояние (ривастигмин и метаболит NAP226-90) и телесното тегло при пациенти с Алцхаймерова деменция. В сравнение с пациентите с телесно тегло 65 kg, стационарните концентрации на ривастигмин при пациент с телесно тегло 35 kg биха се удвоили приблизително, докато при пациент с телесно тегло 100 kg концентрациите биха се намалили приблизително на половина. Ефектът на телесното тегло върху експозицията с активното вещество предполага специално внимание при пациентите с много ниско телесно тегло по време на покачващото титриране на дозите (вж. точка 4.4).

Експозицията (AUC_{∞}) на ривастигмин (и метаболита NAP266-90) е по-висока когато трансдермалния пластир се приложи в горната част на гърба, гърдите или мишницата и е приблизително 20–30 % по-ниска при прилагане на корема или бедрата.

Не се наблюдава значимо натрупване на ривастигмин или метаболита NAP226-90 в плазмата при пациенти с болестта на Алцхаймер, с изключение на това, че плазмените нива на втория ден от лечението с трансдермален пластир са по-високи отколкото на първия ден.

Разпределение

Ривастигмин се свързва слабо с плазмените белтъци (приблизително 40%). Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен с привиден елиминационен полуживот в плазмата приблизително 3,4 часа след отстраняване на трансдермалния пластир. Елиминирането е ограничено от степента на абсорбция (flip-flop кинетика), което обяснява по-дългия $t_{1/2}$ след трансдермалния пластир (3,4 часа), в сравнение с пероралното и интравенозно приложение (1,4 до 1,7 часа). Метаболизмът е главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит NAP226-90. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%). Въз основа на доказателствата от проучвания *in vitro* и при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg, което е в съответствие с нелинейната прякопропорционална фармакокинетика на ривастигмин в резултат на насищане на неговото елиминиране.

Отношението метаболит към изходно вещество AUC_{∞} е приблизително 0,7 след прилагане на трансдермалния пластир спрямо 3,5 след перорално приложение, което показва че след дермално лечение настъпва по-малка степен на метаболизъм, в сравнение с пероралното лечение. След прилагане на трансдермалния пластир се образува по-малко NAP226-90, вероятно поради липсата на предсистемен (ефект на първо преминаване в черния дроб) метаболизъм, в сравнение с пероралното приложение.

Елиминиране

В урината се откриват следи от непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране след прилагане на трансдермалния пластир. След прилагането на ^{14}C -ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса.

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху експозицията на ривастигмин при пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с ривастигмин трансдермални пластири.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано проучване с ривастигмин трансдермални пластири при лица с чернодробно увреждане. След перорално приложение C_{max} на ривастигмин е приблизително 60 % по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

Бъбречно увреждане

Не е провеждано проучване с ривастигмин трансдермални пластири при лица с бъбречно увреждане. След перорално приложение C_{max} и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при пациенти с Алцхаймер с умерено-тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при пациенти с Алцхаймер с тежка степен на бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при перорално и локално многократно прилагане при мишки, плъхове, зайци, кучета и миниатюрни прасета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. Пероралното и локално дозиране при проучвания върху животни е ограничено поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10^4 пъти по-висока от предвидената клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен.

Липсват доказателства за карциногенност при проучвания при мишки (перорално и локално приложение) и при проучване при плъхове (перорално приложение) с максимално поносима доза. Експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително равна на експозицията при хора с най-високите дози на ривастигмин капсули и трансдермални пластири.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучванията при пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. Не са провеждани специфични проучвания за дермално приложение при бременни животни.

Ривастигмин трансдермални пластири не са фототоксични. В някои други проучвания за дермална токсичност се наблюдава лек ефект на дразнене върху кожата на лабораторни животни, в това число и на контролите. Това може да показва, че ривастигмин трансдермални пластири могат да предизвикват лек еритем при пациентите. При прилагане върху очите на зайци по време на основни проучвания за дразнене на очите, ривастигмин предизвиква зачервяване и подуване на конюнктивата, помътнявания на корнеята и миоза, които траят 7 дни. Следователно пациентите/лицата, оказващи здравни грижи трябва да избягват контакт с очите след боравене с пластира (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Защитен слой:

- Полиестер и етилвинилацетат

Залепваща се матрица за лекарство:

- Лепило от акрилатен съполимер

- Изопропилов миристенат

Мембрана контролираща освобождаването:

- Полиестер

6.2 Несъвместимости

За да се предотврати повлияване на адхезивните свойства на трансдермалния пластир не трябва да се прилага крем, лосион и пудра върху областта от кожата, където ще се прилага лекарствения продукт.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Термозапечатани торбички от хартия/алуминий/акрилонитрил-метакрилатен съполимер ламинат. Една торбичка съдържа един трансдермален пластир.

Налични в опаковки, съдържащи 7, 30, 60 и 90 торбички.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Използваните трансдермални пластири трябва да бъдат прегънати на половина с адхезивната повърхност навътре, да се поставят в оригиналната торбичка и да се изхвърлят по безопасен начин и на място, недостъпно за деца. Всички използвани или неизползваните трансдермални пластири трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или върнати в аптеката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Обединеното кралство

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/911/001
EU/1/14/911/002
EU/1/14/911/003
EU/1/14/911/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНСЪЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки трансдермален пластир освобождава 9,5 mg ривастигмин за 24 часа. Всеки пластир от 8,3 cm² съдържа 14,33 mg ривастигмин (rivastigmine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир

Правоъгълни пластири, с размер около 3,5 cm на 2,6 cm със заоблени ъгли. Всеки пластир се състои от комбинация от прозрачна, отделяща се лента, която се отстранява, функционален слой, съдържащ лекарството в адхезивна (DIA) матрица и защитен покриващ слой. Покриващият слой е прозрачен до полупрозрачен, с многократно повтарящ се надпис "R10".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Подобно на всяко лечение, започнато при пациенти с деменция, лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще прилага и следи лечението.

Дозировка

Трансдермални пластири

Скорост на освобождаване на ривастигмин *in vivo* за 24 часа

Rivastigmine 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmine 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmine 13,3 mg/24 h	13,3 mg

* Разрешение за употреба на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h трансдермален пластир понастоящем няма, обаче, тази форма може да се предлага от други притежатели на разрешение за употреба.

Начална доза

Лечението се започва с 4,6 mg/24 часа.

Поддържаща доза

Ако тази доза е с добра поносимост според лекуващия лекар, след минимум четири седмици лечение, дозата от 4,6 mg/24 часа трябва да повиши лечението до 9,5 mg/24 часа,

препоръчителната дневна ефективна доза, с която трябва да се продължи докато пациентът демонстрира терапевтична полза.

Повишаване на дозата

9,5 mg/24 часа е препоръчваната дневна ефективна доза, с която трябва да се продължи докато се пациентът демонстрира терапевтична полза.

Клиничната полза от ривастигмин трябва периодично да се преоценява. Трябва също да се обмисли и спиране на лечението, при данни за липса на терапевтичен ефект при оптималната доза.

Ако се наблюдават нежелани реакции от стомашно-чревния тракт, лечението трябва временно да се прекрати до отшумяване на нежеланите реакции. Лечението с трансдермален пластир може да се започне отново със същата доза, ако лечението не е прекъсвано за повече от три дни. В противен случай лечението трябва се започне отново с 4,6 mg/24 часа.

Преминаване от капсули или перорален разтвор на трансдермални пластири

Въз основа на сравнимата експозиция между перорален и трансдермален ривастигмин (вж. точка 5.2), пациентите, лекувани с ривастигмин капсули или перорален разтвор могат да преминат на лечение с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири, както следва:

- Пациент, който приема доза от 3 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема доза от 6 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема постоянна и добре поносима доза от 9 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири. Ако пероралната доза от 9 mg/дневно не е била постоянна или добре толерирана, се препоръчва преминаване на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема доза от 12 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири.

След преминаване на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири, в случай че се понася добре след минимален период на лечение от четири седмици, дозата от 4,6 mg/24 часа трябва да се увеличи на 9,5 mg/24 часа, която е препоръчваната ефективна доза.

Препоръчва се първият трансдермален пластир да се приложи в деня след приема на последната перорална доза.

Специални популации

- Педиатрична популация: Няма съответно приложение на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.
- Пациенти с тегло под 50 kg: Необходимо е повишено внимание при титриране на дозата при пациенти с тегло под 50 kg над препоръчителната ефективна доза от 9,5 mg/24 часа (вж. точка 4.4). При тях могат да се получат повече нежелани реакции и е по-вероятно лечението да бъде спряно поради появата на нежелани реакции.
Чернодробно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации, наблюдавана при пероралните форми, трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично значимо чернодробно увреждане могат да получат повече нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).
- Бъбречно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации, наблюдавана при пероралните форми, трябва стриктно да се следват препоръките за

титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно увреждане могат да получат повече нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Трансдермалните пластири трябва да се прилагат веднъж дневно на суха, чиста, обезкосмена, здрава кожа в горната или долна част на гърба, мишницата или гърдите, на място, което няма да има триене от прилепнали дрехи. Не се препоръчва прилагане на трансдермалния пластир в областта на бедрото или корема поради намалена бионаличност на ривастигмин, наблюдавана при поставяне на трансдермалния пластир в тези области.

Трансдермалният пластир не трябва да се прилага върху кожа, която е зачервена, възпалена или с нарушена цялост. За да се намали до минимум възможния риск от възпаление на кожата, трябва да се избягва повторно прилагане на същото място за период от 14 дена.

Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да получат някои важни инструкции относно приложението:

- Всеки ден пластирът от предишния ден трябва да се отстрани преди да се постави новият (вж. точка 4.9).
- Пластирът трябва да се замени с друг след 24 часа. Във всеки момент трябва да се носи само по един пластир (вж. точка 4.9).
- Пластирът трябва да се притисне здраво надолу в продължение на поне 30 секунди, като се използва дланта на ръката, докато ъглите залепнат добре.
- Ако пластирът падне, трябва да се постави нов за остатъка от деня, който да се замени с нов в обичайното време на следващия ден.
- Пластирът може да се използва в ежедневието, включително при къпане и горещо време.
- Пластирът не трябва да се излага на външни източници на топлина (напр. прекомерно излагане на слънце, сауни, солариуми) за продължителен период от време.
- Пластирът не трябва да се реже на парчета.

4.3 Противопоказания

Употребата на това лекарство е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестваща анамнеза за реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози, особено при промяна на дозите. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 4,6 mg/24 часа.

Неправилно прилагане на лекарствения продукт и грешки при дозирането, водещи до предозиране

Неправилното прилагане на лекарствения продукт и грешките при дозирането на ривастигмин трансдермален пластир водят до сериозни нежелани реакции; при някои случаи се е налагала хоспитализация и рядко се е стигало до фатален изход (вж. точка 4.9). Повечето случаи на неправилно прилагане на лекарствения продукт и грешки при дозирането му са свързани с неотстраняване на стария пластир при поставянето на новия и носене на повече от един пластир по едно и също време. Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да получат важни инструкции относно прилагането на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последствия.

Загуба на тегло

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи теглото при прием на инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. По време на лечението с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири трябва да се следи теглото на пациента.

Други нежелани реакции

Трябва да се внимава при предписване на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири:

- при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синуатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8);
- при пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти с предиспозиция за тези заболявания, тъй като ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха (вж. точка 4.8);
- при пациенти с предиспозиция към обструкция на пикочните пътища и припадъци, холинергичните вещества могат да индуцират или да доведат до екзацербация на тези заболявания;
- при пациентите с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Кожни реакции на мястото на приложение

При прилагане на ривастигмин пластир може да възникнат кожни реакции на мястото на приложение, които обикновено са леки или умерени по тежест. Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да бъдат внимателно инструктирани за това.

Тези реакции не са сами по себе си признак на алергизиране. Все пак, употребата на ривастигмин пластир може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се подозира, ако реакцията на мястото на приложение е разпространена извън границите на пластира, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаване на еритем, едем, папули, везикули) и ако симптомите не се повлияват значително в рамките на 48 часа след премахване на пластира. В тези случаи лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

Пациентите, при които се развият реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир и които все още се нуждаят от лечение с ривастигмин, след отрицателен тест за алергия и под строг медицински контрол, трябва да преминат към перорално лечение с ривастигмин. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин при експозиция на ривастигмин пластир, да не могат да приемат ривастигмин под каквато и да е форма.

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти, при които са наблюдавани дисеминирани кожни реакции на свръхчувствителност, след приложение на ривастигмин, независимо от начина на приложение (перорален, трансдермален). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Други предупреждения и предпазни мерки

Ривастигмин може да доведе до екзацербация или да предизвика екстрапирамидни симптоми.

След работа с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири трябва да се избягва контакт с очите (вж. точка 5.3). Ръцете трябва да се мият със сапун и вода след отстраняване на пластира. В случай на контакт с очите или ако очите се зачервят след работа с пластира, ги измийте веднага с обилно количество вода и потърсете лекарска помощ, ако симптомите не отшумят.

Специални популации

- При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е по-вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции (вж. точка 4.2). Внимателно титрирайте и проследете тези пациенти за поява на нежелани реакции (напр. прекомерно гадене или повръщане) и обмислете намаляване на поддържащата доза до 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир при поява на такива нежелани реакции.
- Чернодробно увреждане: При пациентите с клинично значимо чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Обмислете да използвате 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир като начална и **максимална** доза при тези пациенти.
- Бъбречно увреждане: При пациентите с клинично значимо бъбречно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Обмислете да използвате 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир като начална и максимална доза при тези пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири.

Като холинестерзен инхибитор ривастигмин може да усили ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холинергични вещества и може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между перорален ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на пероралния ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след едновременното приложение на перорален ривастигмин и дигоксин.

Едновременното приложение на ривастигмин с често предписвани лекарствени продукти като антиациди, антиеметици, антидиабетни средства, централно-действащи антихипертензивни средства, бета-блокери, калциеви антагонисти, инотропни средства, противоисхемични, нестероидни противовъзпалителни средства, естрогени, аналгетици, бензодиазепини и антихистамини, не е свързано с промяна на кинетиката на ривастигмин или с повишен риск от клинично значими неблагоприятни ефекти.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличение на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета или ембрионалното и феталното развитие при плъхове и зайци, освен при дози, свързани с токсичност за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да компроментира способността за работа с машини. Освен това, ривастигмин може да причини синкоп или делириум. В резултат на това, ривастигмин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, при пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин, способността да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Кожни реакции на мястото на приложение (обикновено лека до умерена степен на еритем на мястото на приложение), са най-честите нежелани реакции, наблюдавани при употреба на ривастигмин трансдермален пластир. Следващите най-чести нежелани реакции са стомашно-чревни и включват гадене и повръщане.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Таблица 1 показва нежеланите реакции, съобщени при 854 пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани в рандомизирани, двойнослепи, плацебо- и активно контролирани клинични проучвания с ривастигмин трансдермални пластири с продължителност 24 - 48 седмици и през постмаркетинговия период.

Таблица 1

Инфекции и инфестации	
Чести	Инфекция на пикочната система
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Анорексия, намален апетит
Нечести	Дехидратация
Психични нарушения	
Чести	Тревожност, депресия, делириум, емоционална възбуда
Нечести	Агресия
С неизвестна честота	Халюцинации, безпокойство

Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, синкоп, замаяност
Нечести	Психомоторна хиперактивност
Много редки	Екстрапирамидни симптоми
С неизвестна честота	Влошаване на болестта на Паркинсон, гърчове
Сърдечни нарушения	
Нечести	Брадикардия
С неизвестна честота	Атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене, тахикардия, синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка
Нечести	Язва на стомаха
С неизвестна честота	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит, повишени чернодробни функционални показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив
С неизвестна честота	Пруритус, еритем, уртикария, мехури, алергичен дерматит, дисеминирана кожна реакция на свръхчувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Уринна инконтиненция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Реакции на мястото на приложение на кожата (напр. еритем на мястото на приложение, пруритус на мястото на приложение, едем на мястото на приложение, дерматит на мястото на приложение, възпаление на мястото на приложение), състояния на астенция (напр. умора, астения), пирексия, понижено телло
Редки	Припадък

Описание на избрани нежелани реакции

В споменатото по-горе плацебо-контролирано проучване, при употреба на по-високи дози от 13,3 mg/24 часа, нежеланите реакции като безсъние и сърдечна недостатъчност, са наблюдавани по-често отколкото при употребата на 13,3 mg/24 часа или плацебо, което предполага наличието на взаимовръзка доза-ефект. Все пак, тези реакции не настъпват с по-голяма честота при ривастигмин 13,3 mg/24 часа в сравнение с плацебо.

Следните нежелани реакции са наблюдавани само при ривастигмин капсули и перорален разтвор, но не и при клинични проучвания с ривастигмин трансдермални пластири: сънливост, неразположение, тремор, обърканост, повишено изпотяване (често), язва на дванадесетопръстника, исхемична болест на сърцето (рядко); гастро-интестинално кървене (много рядко); и някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (с неизвестна честота).

Възпаление на кожата

В 24-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, кожните реакции са измервани при всяко посещение чрез използване на скала за степенуване на кожното възпаление, която подрежда степента на еритем, едем, лющене, фисури, пруритус и болка/жилене/парене на мястото на приложение. Най-често наблюдаваният симптом е еритем,

който преминава за 24 часа при по-голяма част от пациентите. В 24-седмичното двойносляпо проучване, най-често наблюдаваните симптоми (скала за степенуване на кожното възпаление) с ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири с много леко изразен (21,8 %), лек (12,5%) или умерен (6,5%) еритем или много леко изразен (11,9%), лек (7,3%) или умерен (5,0%) пруритус. Най-често наблюдаваните тежки симптоми при Ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири са пруритус (1,7%) и еритем (1,1%). Повечето кожни реакции са ограничени до мястото на приложение и водят до прекратяване на лечението само при 2,4% от пациентите в групата на лечение с Ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир.

В 48-седмично активно контролирано клинично изпитване случаите на възпаление на кожата са събирани като съобщени от пациентите или от грижещите се за тях нежелани реакции. Най-често съобщаваната кожна възпалителна реакция през първите 24 седмици на двойносляпо приложение на ривастигмин 13,3 mg/24 часа трансдермални пластири и ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири е съответно еритем на мястото на приложение (5,7% спр. 4,6%) и сърбеж на мястото на приложение (3,6% спр. 2,8%). Процентите намаляват както в групата на ривастигмин 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир, така и в групата на ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир в течение на времето (>24 седмици): еритем на мястото на приложение (0,8% спр. 1,6%) и сърбеж на мястото на приложение (0,4% спр. 1,2%), съответно. Сърбежът на мястото на приложение е довел до прекъсване на лечението при 1,1% от пациентите във всяка една от терапевтичните групи по време на цялата 48-седмична двойносляпа фаза на лечение. Реакциите на мястото на приложение са най-често леки до умерени по тежест, като тежки са оценени при по-малко от 2% от пациентите.

Директно сравнение на честотите на кожните възпалителни реакции, съобщени във всяко едно от тези проучвания не може да бъде направено поради разликата в начина на събиране на данните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране с перорален ривастигмин не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин. Наблюдаваните прояви включват гадене, повръщане и диария, хипертония или халюцинации. Поради известния ваготоничен ефект на холинестеразните инхибитори върху сърдечната честота, могат да възникнат също брадикардия и/или синкоп. При един случай след прием на 46 mg перорален ривастигмин и последващо консервативно поведение пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа. По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на предозиране с ривастигмин трансдермални пластири в резултат на грешки при употребата/дозироването (прилагане на повече от един пластир по едно и също време). Обичайните симптоми, съобщавани при тези случаи са подобни на тези, наблюдавани при случаите на предозиране с пероралните форми на ривастигмин.

Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 3,4 часа и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране всички Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири да се премахнат незабавно и да не се прилага друг трансдермален пластир през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди

употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, антихолинестеразни продукти, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно, ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медицията когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 13 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (АСhЕ) в цереброспиналната течност с приблизително 40 % през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на АСhЕ в цереброспиналната течност от перорален ривастигмин е дозозависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с перорален ривастигмин, е сходно с инхибирането на активността на АСhЕ.

Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин трансдермални пластири при пациенти с Алцхаймерова деменция е показана в 24-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано, основно проучване и неговата отворена фаза на продължение и в 48-седмично двойносляпо сравнително проучване.

24-седмично, плацебо-контролирано проучване

Пациентите, включени в плацебо-контролираното проучване имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-20. Ефикасността е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали во време на 24-седмичния период на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението) и ADAS-CGIC (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Общо впечатление на лекаря относно промяната [Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change] - подробна, цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице), ADAS-ADL (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Ежедневни дейности [Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living] - оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.). Резултатите от 24-седмичното проучване за трите оценъчни показателя са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2

	Ривастигмин трансдермални пластири 9,5 mg/24 часа N = 251	Ривастигмин капсули 12 mg/дн. N = 256	Плацебо N = 282
ITT-LOCF популация			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Средно изходно ниво ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Средна промяна на 24-та седмица ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-стойност спрямо плацебо	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Среден скор ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-стойност спрямо плацебо	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Средно изходно ниво ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Средна промяна на 24-та седмица ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-стойност спрямо плацебо	0,013* ¹	0,039* ¹	

*p<0,05 спрямо плацебо

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Последно извършено наблюдение (Last Observation Carried Forward)

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариата. Негативните ADAS-Cog промени означават подобрение.

Положителните ADCS-ADL промени означават подобрение.

² Въз основа на CMH тест (van Elteren тест) блокиране за държава. ADCS-CGIC скор <4 показва подобрение.

Резултатите от клинично-значимо повлиялите се от 24-седмичното плацебо-контролирано проучване са предоставени в Таблица 3. Клинично значимите подобрения са дефинирани предварително като подобрение с най-малко 4 точки от ADAS-Cog, без влошаване при ADCS-CGIC и без влошаване при ADCS-ADL.

Таблица 3

	Пациенти с клинично значим отговор (%)		
	Ривастигмин трансдермални пластири 9,5 mg/24 часа N = 251	Ривастигмин капсули 12 mg/дн. N = 256	Плацебо N = 282
ITT-LOCF популация			
Най-малко 4 точки подобрене от ADAS-Cog и без влошаване на ADCS- CGIC и ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-стойност спрямо плацебо	0,037*	0,004*	

*p<0,05 спрямо плацебо

Както се предполага от груповото моделиране, 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири проявяват експозиция подобна на тази, предоставена от перорална доза от 12 mg/дневно.

48-седмично активно контролирано, сравнително проучване

Пациентите, включени в активно контролираното, сравнително проучване имат изходен MMSE скор 10-24. Дизайнът на проучването цели сравняване на ефикасността на 13,3 mg/24 часа трансдермалния пластир спрямо 9,5 mg/24 часа трансдермалния пластир по време на 48-седмична двойно-сляпа (ДС) фаза на лечение, при пациенти с болест на Алцхаймер, които са показали функционален и когнитивен спад след първоначалната 24-48 седмична отворена фаза на лечение с поддържаща доза от 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир. Функционалният спад се оценява от изследователя, а когнитивният спад се определя чрез спадане в MMSE скор от ≥ 2 точки спрямо предходната визита или спадане от ≥ 3 точки спрямо изходната стойност. Ефикасността се установява чрез употребата на ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението) и ADCS-IADL (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Инструментални ежедневни дейности), оценяваща инструментални ежедневни дейности, включващи боравене с финанси, приготвяне на храна пазар, способност за ориентирание в околната среда, способност за оставане сам. Получените през 48-те седмици резултати от двата инструмента за оценка са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4

Популация/Визита		Ривастигмин 15 cm ² N = 265		Ривастигмин 10 cm ² N = 271		Ривастигмин 15 cm ²		Ривастигмин 10 cm ²	
		n	Сред но	n	Сред но	DLSM	95% CI	p- стойност	
ADAS-Cog									
LOCF	Изходна стойност	264	34,4	268	34,9				
	ДС-48-ма седмица	264	38,5	268	39,7				
	Промяна	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Изходна стойност	265	27,5	271	25,8				
	48-ма седмица	265	23,1	271	19,6				
	Промяна	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – доверителен интервал.

DLSM – разлика в стойностите по метода на най-малките квадрати.

LOCF – последно наблюдение изнесено напред.

ADAS-cog скорове: Негативната разлика в DLSM показва по-значимо подобрене при ривастигмин 15 cm² спрямо ривастигмин 10 cm².

ADCS-IADL скорове: Позитивната разлика в DLSM показва по-значимо подобрене при ривастигмин 15 cm² спрямо ривастигмин 10 cm².

N е броят пациенти с направена изходна оценка (последна оценка в първоначалната отворена фаза) и с поне една оценка след изходната (за LOCF).

DLSM, 95% CI, и p-стойността са базирани на ANCOVA (ковариационен анализ) модел коригиран за съответната страна и изходния ADAS-cog скор.

* p<0,05

Източник: Проучване D2340-Таблица 11-6 и Таблица 11-7

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ривастигмин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на Алцхаймерова деменция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Резорбцията на ривастигмин от ривастигмин трансдермални пластири е бавна. След първата доза, установими плазмени концентрации се наблюдават след период на закъснение от 0,5-1 час. C_{max} се достига след 10-16 часа. След пика, плазмената концентрация бавно се понижава през останалата част на 24-часовия период на приложение. При многократно дозиране (като при стационарно състояние), след като предходния трансдермален пластир се замени с нов, плазмената концентрация първоначално бавно се понижава за период от средно 40 минути, докато абсорбцията от новия трансдермален пластир стане по-бърза от елиминирането и плазмените стойности започват да нарастват до постигане на нов пик след приблизително 8 часа. При стационарно състояние, най-ниските нива са приблизително 50% от пиковите нива, за разлика от пероралното приложение, при което концентрацията спада фактически до нула между дозите. Въпреки че е по-малко изразено отколкото с формите за перорално приложение, експозицията на ривастигмин (C_{max} и AUC) нараства право пропорционално с фактор 2,6 и 4,9 при покачване от 4,6 mg/24 часа до 9,5 mg/24 часа и до 13,3 mg/24 часа, съответно. Индексът на флукуация (FI), мярка за относителната разлика между пиковите и междинните концентрации ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), е 0,58 за ривастигмин 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири, 0,77 за ривастигмин 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири и 0,72 за ривастигмин 13,3 mg/24 часа трансдермални пластири, което показва по-малката флукуация между междинните и пиковите концентрации в сравнение с формата за перорално приложение (FI = 3,96 (6 mg/дневно) и 4,15 (12 mg/дневно)).

Дозата на ривастигмин, освободена от трансдермалния пластир за период от 24 часа (mg/24 часа), не може директно да се приравни към количеството (mg) ривастигмин, което се съдържа в капсулите, по отношение на плазмената концентрация, получена за период от 24 часа.

Вариабилността между отделни индивиди на единична доза при фармакокинетичните параметри на ривастигмин (приравнени до доза/kg телесно тегло) е 43% (C_{max}) и 49% (AUC_{0-24h}) след трансдермалното приложение, в сравнение със съответно 74% и 103% след пероралната форма. Вариабилността между пациентите при проучване за стационарни концентрации при Алцхаймерова деменция, е в повечето случаи 45% (C_{max}) и 43% (AUC_{0-24h}) след употребата на трансдермален пластир, и съответно 71% и 73% след прилагане на пероралната форма.

Наблюдавана е взаимовръзката между експозицията с активното вещество при стационарно състояние (ривастигмин и метаболит NAP226-90) и телесното тегло при пациенти с Алцхаймерова деменция. В сравнение с пациентите с телесно тегло 65 kg, стационарните концентрации на ривастигмин при пациент с телесно тегло 35 kg биха се удвоили приблизително, докато при пациент с телесно тегло 100 kg концентрациите биха се намалили приблизително на половина. Ефектът на телесното тегло върху експозицията с активното вещество предполага специално внимание при пациентите с много ниско телесно тегло по време на покачващото титриране на дозите (вж. точка 4.4).

Експозицията (AUC_{∞}) на ривастигмин (и метаболита NAP266-90) е по-висока когато трансдермалния пластир се приложи в горната част на гърба, гърдите или мишницата и е приблизително 20–30 % по-ниска при прилагане на корема или бедрата.

Не се наблюдава значимо натрупване на ривастигмин или метаболита NAP226-90 в плазмата при пациенти с болестта на Алцхаймер, с изключение на това, че плазмените нива на втория ден от лечението с трансдермален пластир са по-високи отколкото на първия ден.

Разпределение

Ривастигмин се свързва слабо с плазмените белтъци (приблизително 40%). Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен с привиден елиминационен полуживот в плазмата приблизително 3,4 часа след отстраняване на трансдермалния пластир. Елиминирането е ограничено от степента на абсорбция (flip-flop кинетика), което обяснява по-дългия $t_{1/2}$ след трансдермалния пластир (3,4 часа), в сравнение с пероралното и интравенозно приложение (1,4 до 1,7 часа). Метаболизмът е главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит NAP226-90. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (< 10 %). Въз основа на доказателствата от проучвания *in vitro* и при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg, което е в съответствие с нелинейната прякопропорционална фармакокинетика на ривастигмин в резултат на насищане на неговото елиминиране.

Отношението метаболит към изходно вещество AUC_{∞} е приблизително 0,7 след прилагане на трансдермалния пластир спрямо 3,5 след перорално приложение, което показва че след дермално лечение настъпва по-малка степен на метаболизъм, в сравнение с пероралното лечение. След прилагане на трансдермалния пластир се образува по-малко NAP226-90, вероятно поради липсата на предсистемен (ефект на първо преминаване в черния дроб) метаболизъм, в сравнение с пероралното приложение.

Елиминиране

В урината се откриват следи от непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране след прилагане на трансдермалния пластир. След прилагането на ^{14}C -ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса.

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху експозицията на ривастигмин при пациенти с болест на Алцхаймер лекувани с ривастигмин трансдермални пластири.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано проучване с ривастигмин трансдермални пластири при лица с чернодробно увреждане. След перорално приложение C_{max} на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

Бъбречно увреждане

Не е провеждано проучване с Ривастигмин трансдермални пластири при лица с бъбречно увреждане. След перорално приложение C_{max} и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при пациенти с Алцхаймер с умерено-тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при пациенти с Алцхаймер с тежка степен на бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при перорално и локално многократно прилагане при мишки, плъхове, зайци, кучета и миниатюрни прасета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. Пероралното и локално дозиране при проучвания върху животни е ограничено поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10^4 пъти по-висока от предвидената клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен.

Липсват доказателства за карциногенност при проучвания при мишки (перорално и локално приложение) и при проучване при плъхове (перорално приложение) с максимално поносима доза. Експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително равна на експозицията при хора с най-високите дози на ривастигмин капсули и трансдермални пластири.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучванията при пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. Не са провеждани специфични проучвания за дермално приложение при бременни животни.

Ривастигмин трансдермални пластири не са фототоксични. В някои други проучвания за дермална токсичност се наблюдава лек ефект на дразнене върху кожата на лабораторни животни, в това число и на контролите. Това може да показва, че ривастигмин трансдермални пластири могат да предизвикват лек еритем при пациентите. При прилагане върху очите на зайци по време на основни проучвания за дразнене на очите, ривастигмин предизвиква зачервяване и подуване на конюнктивата, помътнявания на корнеята и миоза, които траят 7 дни. Следователно пациентите/лицата, оказващи здравни грижи трябва да избягват контакт с очите след боравене с пластира (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Защитен слой:

- Полиестер и етил винил ацетат

Залепваща се матрица за лекарство:

- Лепило от акрилатен съполимер

- Изопропилов миристенат

Мембрана, контролираща освобождаването:

- Полиестер

6.2 Несъвместимости

За да се предотврати повлияване на адхезивните свойства на трансдермалния пластир не трябва да се прилага крем, лосион и пудра върху областта от кожата, където ще се прилага лекарствения продукт.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Термо-запечатани торбички от хартия/алуминий/акрилонитрил-метакрилатен съполимер ламинат. Една торбичка съдържа един трансдермален пластир.

Налични в опаковки, съдържащи 7, 30, 60 и 90 торбички.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Използваните трансдермални пластири трябва да бъдат прегънати на половина с адхезивната повърхност навътре, да се поставят в оригиналната торбичка и да се изхвърлят по безопасен начин и на място, недостъпно за деца. Всички използвани или неизползваните трансдермални пластири трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или върнати в аптеката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Обединеното кралство

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/911/005
EU/1/14/911/006
EU/1/14/911/007
EU/1/14/911/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНСВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Namont-Achel
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодичен доклад за безопасност**

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПУР трябва да гарантира, че след обсъждане и съгласуване с Националните компетентни власти, във всяка държава членка, където Ривастигмин 3М Health Care Ltd. се продава, че при пускането на пазара и след това, всички лекари, които се очаква да предписват Ривастигмин 3М Health Care Ltd., ще бъдат снабдени с информационен пакет за лекаря, съдържащ следните елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Карта за напомняне на пациента

- Указания за снабвяването на пациентите и тези, които се грижат за тях, с карта за напомняне на пациента

Картата за напомняне на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.
- Само по един пластир дневно.
- Не режете пластира на парченца.
- Притиснете пластира здраво на мястото му поне за 30 секунди, като използвате дланта на ръката.
- Как да използвате картата за напомняне, за да записвате поставянето и махането на пластирите.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир
ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 трансдермален пластир от 4,15 cm² съдържа 7,17 mg ривастигмин и отделя 4,6 mg/24 часа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: полиестер, етилвинилацетат, лепило от акрилатен съполимер и изопропилов миристат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 трансдермални пластира
30 трансдермални пластира
60 трансдермални пластира
90 трансдермални пластира

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Трансдермално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/911/001 [7 сашета]
EU/1/14/911/002 [30 сашета]
EU/1/14/911/003 [60 сашета]
EU/1/14/911/004 [90 сашета]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир
ривастигмин
Трансдермално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 трансдермален пластир в торбичка

6. ДРУГО

Поставяйте по един пластир дневно. Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир
ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 трансдермален пластир от 8,3 cm² съдържа 14,33 mg ривастигмин и отделя 9,5 mg/24 часа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: полиестер, етилвинилацетат, лепило от акрилатен съполимер и изопропилов миристат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 трансдермални пластира
30 трансдермални пластира
60 трансдермални пластира
90 трансдермални пластира

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Трансдермално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/911/005 [7 сашета]
EU/1/14/911/006 [30 сашета]
EU/1/14/911/007 [60 сашета]
EU/1/14/911/008 [90 сашета]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир
ривастигмин
Трансдермално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 трансдермален пластир в торбичка

6. ДРУГО

Поставяйте по един пластир дневно. Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за потребителя

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир
Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир
ривастигмин (rivastigmine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ривастигмин 3M Health Care Ltd. и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ривастигмин 3M Health Care Ltd.
3. Как да приемате Ривастигмин 3M Health Care Ltd.
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ривастигмин 3M Health Care Ltd.
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ривастигмин 3M Health Care Ltd. и за какво се използва

Активното вещество на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. е ривастигмин.

Ривастигмин принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациентите с Алцхаймерова деменция или при пациентите с деменция при болест на Паркинсон, определени нервни клетки в мозъка умират, което води до освобождаването на високи нива на невротрансмитера ацетилхолин (субстанция, която позволява на нервните клетки да се свързват една с друга). Ривастигмин действа като блокира ензимите, които разрушават ацетилхолина – ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Блокирайки тези ензими Ривастигмин 3M Health Care Ltd. позволява да се достигнат високи нива на ацетилхолин в мозъка, които помагат за намаляване на симптомите при болест на Алцхаймер и деменция, свързана с болест на Паркинсон.

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. се използва за лечение на възрастни пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция, прогресивно мозъчно заболяване, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението. Капсулите и пероралният разтвор могат да се използват също така за лечение на деменция при възрастни пациенти с болест на Паркинсон.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

Не приемайте Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

- ако сте алергични към ривастигмин (активното вещество в Ривастигмин 3M Health Care Ltd.) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали алергична реакция към подобен вид лекарство (карбаматни производни).

- ако имате кожна реакция, разпространяваща се извън границите на пластира, ако има по-интензивна локална реакция (като поява на мехури, разрастващо се кожно възпаление, подуване) и ако не се подобри в рамките на 48 часа след отстраняване на трансдермалния пластир.

Ако това се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар и не приемайте Ривастигмин 3M Health Care Ltd..

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Ривастигмин 3M Health Care Ltd.:

- ако имате или някога сте имали неправилен сърдечен ритъм.
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва.
- ако имате или някога сте имали затруднения при уриниране.
- ако имате или някога сте имали гърчове.
- ако имате или някога сте имали астма или тежко дихателно заболяване.
- ако имате треперене.
- ако имате ниско телесно тегло.
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.
- ако имате или някога сте имали увредена чернодробна функция.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако няколко дни не сте прилагали пластира, не прилагайте следващия пластир преди да сте разговаряли с Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

Няма съответно приложение на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.

Други лекарства и Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Ривастигмин 3M Health Care Ltd. може да взаимодейства с антихолинергични лекарства, някои от които са лекарства, използвани за облекчаване на коремни болки или спазми (напр. дицикломид), за лечение на болест на Паркинсон (напр. амантадин), или за предотвратяване на болест на пътуването (напр. дифенхидрамин, скополамин или меклизин).

Ако трябва да се подложите на операция докато приемате Ривастигмин 3M Health Care Ltd., уведомете Вашия лекар преди да Ви бъде дадена упойка, тъй като Ривастигмин 3M Health Care Ltd. може да засили ефектите на някои мускулни релаксанти по време на упойка.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от употребата на Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трябва да бъдат оценени спрямо възможните ефекти върху нероденото Ви дете. Ривастигмин 3M Health Care Ltd. не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Не трябва да кърмите по време на лечение с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермални пластири.

Шофиране и работа с машини

Вашият лекар ще Ви каже, дали Вашето заболяване позволява безопасно да шофирате и работите с машини. Ривастигмин 3M Health Care Ltd. може да причини замаяност и сънливост, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Ако се почувствате замаяни или сънливи, не шофирайте, не работете с машини и не извършвайте други дейности, които изискват Вашето внимание.

3. Как да приемате Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

ВАЖНО:

- **Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.**
- **Само по един пластир дневно.**
- **Не режете пластира на парченца.**
- **Притиснете пластира здраво на мястото му поне за 30 секунди, като използвате дланта на ръката.**

Как да започнете лечението

Вашият лекар ще Ви каже кой Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир е най-подходящ за Вас.

- Лечението обикновено започва с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа.
- Препоръчителната обичайна дневна доза е Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа. В случай, че се понася добре, лекуващият лекар може да реши да увеличи дозата до 13,3 mg/24 часа (Активис не разполага понастоящем с тази висока концентрация, но е възможно други Притежатели на разрешение за употреба да я предлагат).
- Трябва да се носи само по един пластир Ривастигмин 3M Health Care Ltd. и пластирът трябва да бъде подменен с нов след 24 часа.

По време на лечебния курс, Вашият лекар може да коригира дозата, за да я адаптира към Вашите индивидуални нужди.

Ако в продължение на три дни не сте си поставяли пластир, не поставяйте следващия преди да говорите с Вашия лекар. Лечението с трансдермални пластири може да се поднови в същата доза, ако лечението не се прекъсва за повече от три дни. В противен случай Вашият лекар ще поднови лечението с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа.

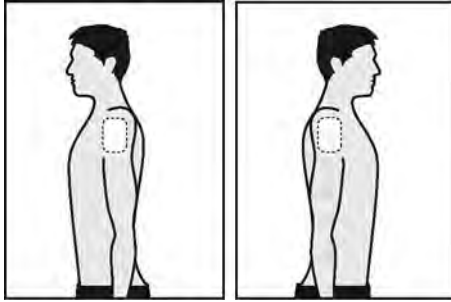
Ривастигмин 3M Health Care Ltd. може да се използва с храна, напитки и алкохол.

Къде да поставите Вашия Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир

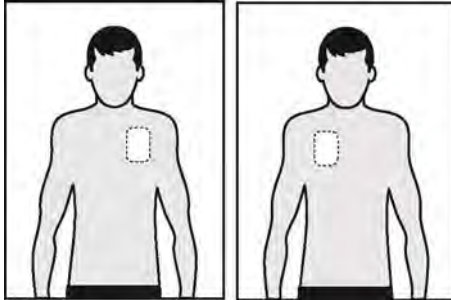
- Преди да поставите пластира, уверете се, че кожата Ви е чиста, суха и обезкосмена, без пудра, масло, овлажнител или лосион, които биха попречили на пластира да залепне за кожата Ви както трябва, да няма порязвания, обриви и/или възпалени участъци.
- **Внимателно отстранете всеки наличен пластир преди да поставите новия.** Наличието на повече от един пластир върху Вашето тяло би могло да Ви изложи на прекомерни количества от лекарството, което би могло да бъде потенциално опасно.
- Поставяйте **ПО ЕДИН** пластир дневно, **САМО НА ЕДНО** от възможните места, показани в диаграмите по-долу:

<p>На всеки 24 часа махайте предишния пластир, преди да поставите новия САМО НА ЕДНО от изброените по-долу места.</p>
--

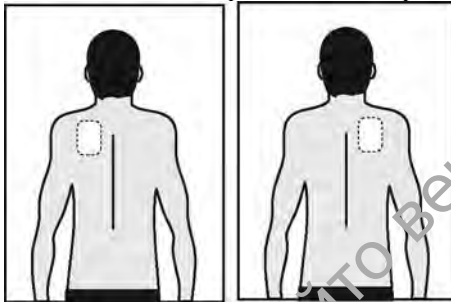
- лява **или** дясна мишница



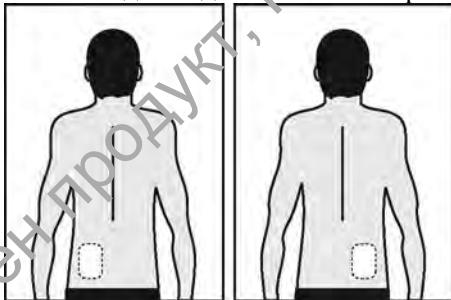
- лява **или** дясна горна част на гръдния кош (избягвайте гърдите)



- лява **или** дясна горна част на гърба



- лява **или** дясна долна част на гърба



Когато подменяте пластира, всеки път отстранявайте пластира от предишния ден и поставяйте новия пластир на различен участък от кожата (например единия ден на дясната половина на тялото, на следващия ден на лявата половина, и единия ден в горната част, на следващия ден в долната част на тялото). Не поставяйте новия пластир на същата област на кожата в рамките на 14 дни.

Как да поставите Вашия Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир

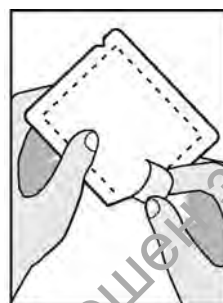
Ривастигмин 3M Health Care Ltd. пластири са прозрачни до полупрозрачни, гъвкави пластири, които залепват за кожата. Всеки пластир е запечатан в торбичка, което го предпазва докато не решите да го поставите. Не отваряйте торбичката и не изваждайте пластира докато не дойде момента да го поставите.

Внимателно отстранете наличния пластир преди да поставите новия.



Нека пациентите, започващи лечение за първи път, и тези, подновяващи лечението с Ривастигмин 3M Health Care Ltd. след прекъсване, да започнат с втората картинка.

- Всеки пластир е запечатан в собствена предпазваща торбичка. Когато сте готови да поставите пластира трябва само да отворите торбичката. Скъсайте торбичката на указаното място, за да я отворите, и извадете пластира от нея. Торбичката може да бъде отворена чрез скъсване на две места.



- Предпазваща лента покрива залепващата повърхност на пластира. Издърпайте едната половина на предпазващата лента и не докосвайте залепващата част на пластира с пръсти.



- Поставете залепващата част на пластира върху горната или долна част на гърба, горната част на ръката или гърдния кош и издърпайте втората половина на предпазващата лента.



- След това здраво притиснете пластира на мястото му с дланта на ръката поне за 30 секунди, за да се уверите, че ръбовете са прилепнали добре.



Ако ще Ви е от помощ, може, например, да напишете деня от седмицата върху пластира с тънък химикал.

Пластирът трябва да се носи постоянно, докато стане време за подмяната му с нов пластир. Може да експериментирате с различни места, когато поставяте пластира, за да откриете онези, които са най-удобни за Вас и където дрехите няма да се трият с него.

Как да премахнете Вашия Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир
Внимателно дръпнете в единия ъгъл на пластира, за да го отстраните бавно от кожата. В случай че по кожата остане от лепилото, внимателно намокрете областта с топла вода и мек сапун или бебешко олио, за да го отстраните. Не трябва да се използват спирт или други разтварящи течности (лакочистител или други разтворители).

След като отстраните пластира трябва да измиете ръцете си със сапун и вода. В случай на контакт с очите или ако очите Ви се зачервят след работа с пластира, измийте ги веднага с обилно количество вода и потърсете лекарска помощ, ако симптомите не отзвучат.

Може ли да носите Вашия Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир докато се къпете, плувате или сте изложени на слънце?

- Къпането, плуването или взимането на душ не трябва да оказват влияние на пластира. Уверете се, че пластира не се е разхлабил по време на тези дейности.
- Не излагайте пластира на външни източници на топлина (напр. силно слънце, сауна, солариум) за дълги периоди от време.

Как да постъпите, ако пластирът падне

Ако пластирът падне, поставете нов за остатъка от деня, след това на следващия ден го подменете в обичайното време.

Кога и за колко дълго да поставите Вашия Ривастигмин 3M Health Care Ltd. трансдермален пластир

- За да имате полза от лечението трябва да поставяте нов пластир всеки ден, за предпочитане по едно и също време на деня.
- Носете само по един пластир Ривастигмин 3M Health Care Ltd. и подменяйте пластира с нов след 24 часа.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

Ако случайно поставите повече от един пластир, отстранете всички пластири от кожата си, след което уведомете Вашия лекар, че случайно сте поставили повече от един пластир. Може да се нуждаете от лекарски грижи. Някои пациенти, които случайно са приели прекалено много Ривастигмин 3M Health Care Ltd. са имали гадене, повръщане, диария, високо артериално налягане и халюцинации. Могат също така да настъпят забавяне на сърдечния ритъм и прилошаване.

Ако сте пропуснали да използвате Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

Ако видите, че сте забравили да поставите пластира, незабавно поставете нов. Следващият пластир можете да поставите в обичайното време на следващия ден. Не поставяйте два пластира за сметка на пропуснатия.

Ако сте спрели употребата на Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако сте спрели да употребявате пластира.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата е възможно по-често да имате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции постепенно изчезват след като организмът привикне към лекарството.

Махнете пластира и информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции, които могат да станат сериозни:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Загуба на апетит
- Замаяност
- Тревожност или сънливост
- Незадържане на урината (неспособност достатъчно да се задържа урината)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Проблеми със сърдечния ритъм, като забавен сърдечен ритъм
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Стомашна язва
- Дехидратация (загуба на прекалено много течности)
- Свърхактивност (повишена активност, безпокойство)
- Агресия

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Припадъци

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Сковани ръце или крака
- Треперене на ръцете

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Алергични реакции на мястото на поставяне на пластира, като например мехури или възпаление на кожата
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон – като тремор, скованост, тътрене на краката
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Ускорен или неправилен сърдечен ритъм
- Високо кръвно налягане
- Припадъци (гърчове)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)
- Промени в чернодробните функционални тестове
- Чувство на безпокойство

Махнете пластира и информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции.

Други нежелани реакции, наблюдавани при Ривастигмин 3M Health Care Ltd. капсули и перорален разтвор, които могат да възникнат и при пластира:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Прекомерно отделяне на слюнка
- Загуба на апетит
- Безпокойство
- Общо неразположение
- Треперене или обърканост
- Повишено потене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- неправилен сърдечен ритъм (напр. ускорена сърдечна честота)
- Нарушения на съня
- Внезапна загуба на съзнание

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Пристъпи (гърчове)
- Язва на червата
- Гръдна болка – може да се дължи и на сърдечен спазъм

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Кървене от червата – изявяващо се като кръв в изпражненията или при повръщане
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Някои пациенти, които имат силни позиви за повръщане могат да получат разкъсване на тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и торбичката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако видите, че пластирът е повреден или има белези на чужда намеса.
- След като отстраните пластира го сгънете наполовина, с лепящите повърхности навътре и ги притиснете една към друга. Върнете използвания пластир обратно в торбичката и го изхвърлете по такъв начин, че да не може да бъде достъпен за деца. Не пипайте очите си с ръце и измийте ръцете си с вода и сапун, след като отстраните пластира. Ако при Вас изгарят домашните отпадъци, може да изхвърлите пластира в контейнера за домашни отпадъци. В противен случай трябва да го върнете на фармацевта, за предпочитане в оригиналната опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ривастигмин 3M Health Care Ltd.

- Активното вещество е ривастигмин.
 - Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири: Всеки пластир освобождава 4,6 mg ривастигмин за 24 часа, има площ 4,15 cm² и съдържа 7,17 mg ривастигмин.
 - Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири: Всеки пластир освобождава 9,5 mg ривастигмин за 24 часа, има площ 8,3 cm² и съдържа 14,33 mg ривастигмин.

- Другите съставки са полиестер, етилвинилацетат, лепило от акрилатен съполимер и изопропилов мирилат.

Как изглежда Ривастигмин 3M Health Care Ltd. и какво съдържа опаковката

Трансдермалните пластири са с правоъгълна форма със заоблени ъгли, около 2,5 cm на 1,8 cm (Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир) или 3,5 cm от 2,6 cm (Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир).

Всеки трансдермален пластир се състои от три слоя: покриващ слой, залепващ слой, съдържащ лекарство и прозрачен, разцепен на две защитен слой. Покриващият слой е прозрачен до полупрозрачен и с надпис „R5” (Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир) или „R10” (Ривастигмин 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир).

Един трансдермален пластир е запечатан в една торбичка. Пластирите са в опаковки съдържащи 7, 30, 60 и 90 торбички. Не всички опаковки могат да се продават във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Великобритания

Производител

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Namont-Achel
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Великобритания
Tel: +44 (0)1509 611611

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.