

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermální náplast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Z jedné transdermální náplasti se během 24 hodin uvolní rivastigminum 4,6 mg. Jedna transdermální náplast o velikosti 4,15 cm² obsahuje rivastigminum 7,17 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast

Obdélníkové náplasti o velikosti přibližně 2,5 cm x 1,8 cm se zaoblenými rohy. Náplast se skládá z kombinace odstranitelné průhledné perforované ochranné folie, funkční vrstvy obsahující léčivou látku (tzv. DIA (drug-in-adhesive) matrice) a vnější krycí vrstvy. Krycí vrstva je průhledná až průsvitná, s označením "R5" v opakujícím se vzoru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně těžké Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být provedena podle aktuálně doporučených postupů. Podobně jako jakákoliv léčba zahájená u pacientů s demencí by měla být léčba rivastigminem zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici ošetřovatel(ka), který(á) bude pravidelně podávat a sledovat léčbu.

Dávkování

Transdermální náplast	Množství uvolněného rivastigminu <i>in vivo</i> za 24 h
Rivastigmin 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Registrace přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermální náplast není v současné době k dispozici, tato síla však může být k dispozici u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Zahajovací dávka

Léčba se zahajuje dávkou 4,6 mg/24 h.

Udržovací dávka

Po minimálně čtyřech týdnech léčby a pokud je léčba dobře snášena podle uvážení ošetřujícího lékaře, by měla být dávka 4,6 mg/24 h zvýšena na 9,5 mg/24 h, což je denní doporučená účinná dávka, která se může podávat tak dlouho, dokud pacientovi přináší léčebný prospěch.

Zvyšování dávky

9,5 mg/24 h je doporučená denní udržovací účinná dávka, která se může podávat tak dlouho, dokud pacient z léčby profituje. Pokud je dobře snášena a pouze po minimálně 6 měsících léčby dávkou 9,5 mg/24 h, může ošetřující lékař zvážit zvýšení dávky na 13,3 mg/24 h u pacientů, kteří prokazují významné zhoršení kognitivních funkcí (např. pokles v MMSE testu) a/nebo funkční pokles (na základě lékařského posouzení) během léčby doporučenou denní účinnou dávkou 9,5 mg/24 h (viz bod 5.1).

Klinický přínos rivastigminu by měl být pravidelně přehodnocován. Přerušování podávání by mělo být také zváženo, pokud při podávání optimální dávky již neexistuje léčebný prospěch pro pacienta.

Pokud se objeví gastrointestinální nežádoucí účinky, měla by být léčba dočasně přerušena, dokud tyto nežádoucí účinky neodezní. Pokud léčba nebyla přerušena na více než tři dny, lze léčbu transdermální náplastí opět zahájit stejnou dávkou. V opačném případě by se měla léčba zahájit dávkou 4,6 mg/24 h.

Převedení léčby z tobolek nebo perorálního roztoku na transdermální náplast

Na základě srovnatelné expozice mezi perorálním a transdermálním rivastigminem (viz bod 5.2) pacienti léčení tobolekami rivastigminu nebo perorálním roztokem mohou být převedeni na Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplastí následovně:

- Pacient, který užíval perorální rivastigmin v dávce 3 mg/den, může být převeden na transdermální náplast 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který užíval perorální rivastigmin v dávce 6 mg/den, může být převeden na transdermální náplast 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který stabilně užíval a dobře toleroval perorální rivastigmin v dávce 9 mg/den, může být převeden na transdermální náplast 9,5 mg/24 h. Jestliže perorální dávka 9 mg/den nebyla užívána stabilně a nebyla dobře tolerována, doporučuje se převedení na transdermální náplast 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který užíval perorální rivastigmin v dávce 12 mg/den, může být převeden na transdermální náplast 9,5 mg/24 h.

Po převedení na transdermální náplast 4,6 mg/24 h lze, pokud jsou tyto náplasti dobře tolerovány po dobu nejméně čtyř týdnů léčby, dávku 4,6 mg/24 h zvýšit na 9,5 mg/24 h, což je doporučená účinná dávka.

První transdermální náplast se doporučuje aplikovat následující den po užití poslední perorální dávky.

Zvláštní populace

- Pediatrická populace: Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy choroby.
- Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: Zvláštní pozornost by měla být věnována titraci u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a doporučenou účinnou dávkou nad 9,5 mg/24 h (viz bod 4.4). Může se u nich vyskytnout více nežádoucích účinků a je u nich vyšší pravděpodobnost přerušování léčby z důvodu nežádoucích účinků.
- Porucha funkce jater: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater není nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace, jak bylo popsáno u perorálních forem, by však u těchto pacientů mělo být pečlivě sledováno doporučené dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce jater mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli studováni (viz bod 4.4 a 5.2).
- Porucha funkce ledvin: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace, jak bylo popsáno u perorálních forem, by však u těchto pacientů mělo být pečlivě sledováno doporučené dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky významnou poruchou funkce ledvin mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Transdermální náplasti se aplikují jednou denně na čistou, suchou, nepoškozenou zdravou kůži bez chlupů na horní nebo dolní část zad, horní část paže nebo hrudi, na místa, kde nebude docházet ke tření prádla o kůži. Přiložit transdermální náplast na stehno nebo břicho se nedoporučuje z důvodu snížené biologické dostupnosti rivastigminu, která byla zjištěna při aplikaci transdermální náplasti na tyto části těla.

Transdermální náplast se nesmí přikládat na kůži, která je zarudlá, podrážděná nebo poraněná. Během 14 dnů je třeba se vyvarovat nalepení náplasti na stejné místo, aby se tak snížilo riziko podráždění kůže.

Pacienti a ošetřovatelé by měli být poučeni o důležitých instrukcích podáváníí:

- Každý den před nanesením nové náplasti musí být nejprve odstraněna stará náplast z předchozího dne (viz bod 4.9).
- Náplast by měla být nahrazena za novou po 24 hodinách. Používá se vždy pouze jedna náplast (viz bod 4.9).
- Náplast je nutné pevně přitisknout po dobu nejméně 30 sekund pomocí dlaně ruky, aby dobře přilnula i na okrajích.
- Pokud se náplast odlepí, je potřeba nalepit po zbytek dne novou, která bude odstraněna jako obvykle ve stejný čas další den.
- Náplast může být použita v každodenních situacích, včetně koupání a během horkého počasí.
- Náplast by neměla být vystavena žádným vnějším zdrojům tepla (např. nadměrné sluneční záření, sauny, solárium) na dlouhou dobu.
- Náplast se nesmí stříhat na kusy.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku rivastigmin, jiné deriváty karbamátu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu během použití transdermálních náplastí rivastigminu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách, zejména při změnách dávkování. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 4,6 mg/24 h.

Nesprávné použití léčivého přípravku a chyby v dávkování způsobující předávkování

Nesprávné použití léčivého přípravku a chyby v dávkování rivastigminu transdermální náplasti mají za následek závažné nežádoucí účinky, některé případy vyžadovaly hospitalizaci a vzácně vedly k úmrtí (viz bod 4.9). Většina případů nesprávného použití léčivého přípravku a dávkovacích chyb vznikla neodstraněním staré náplasti před aplikací nové a tedy použitím více náplastí najednou. Pacienti a jejich pečovatelé musí být poučeni o důležitých pokynech pro použití transdermální náplasti Rivastigmin 3M Health Care Ltd. (viz bod 4.2).

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální poruchy jako je nauzea, zvracení a průjem souvisí s dávkou a mohou se vyskytnout při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušением léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

Ztráta tělesné hmotnosti

Pacienti s Alzheimerovou demencí mohou ubývat na váze, jestliže užívají inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplast je třeba sledovat tělesnou hmotnost těchto pacientů.

Další nežádoucí účinky

Opatrnost musí být věnována při předepisování přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti:

- u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrio-ventrikulární blokáda) (viz bod 4.8)
- u pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo u pacientů s predispozicí k těmto stavům, protože rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny (viz bod 4.8)
- u pacientů s predispozicí k obstrukci močových cest a epileptickým záchvatům, protože cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu těchto onemocnění.
- u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Kožní reakce v místě aplikace

U rivastigminu ve formě náplastí se mohou objevit reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity. Pacienti a ošetřovatelé musí být adekvátně poučeni.

Tyto reakce nejsou samy o sobě známkou senzibilizace. Nicméně podávání rivastigminu ve formě náplastí může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Za alergickou kontaktní dermatitidu by měla být považována reakce v místě aplikace, která je rozšířená za hranici náplasti, pokud je zřejmá intenzivnější místní reakce (např. na ustávající erytém, edém, papuly, puchýřky) a pokud se příznaky výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti. V těchto případech musí být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplastí a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplastí nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k rozšířené reakci kožní přecitlivělosti po podání rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech musí být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Další upozornění a opatření

Rivastigmin může exacerbovat nebo indukovat extrapyramidové příznaky.

Po manipulaci s přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti je nutno se vyvarovat kontaktu s očima (viz bod 5.3). Po odstranění náplasti je potřeba si umýt ruce mýdlem a vodou. V případě kontaktu s očima, nebo pokud jsou oči zarudlé po manipulaci s náplastí, je třeba okamžitě důkladně vypláchnout oči vodou a v případě, že symptomy nezmizí, vyhledat lékařskou pomoc.

Zvláštní skupiny

- Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a spíše budou vysazovat léčbu kvůli nežádoucím účinkům (viz bod 4.2). U těchto pacientů je nutná opatrná titrace a sledování nežádoucích účinků (např. nadměrná nauzea nebo zvracení) a pokud se takové nežádoucí účinky objeví, je potřeba zvážit snížení udržovací dávky na 4,6 mg/24 h transdermální náplasti.
- Porucha funkce jater: Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce jater mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2). U těchto pacientů je potřeba zvážit používání dávky 4,6 mg/24 h transdermální náplasti jako úvodní i **maximální** dávky.
- Porucha funkce ledvin: Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2). U těchto pacientů je potřeba zvážit používání dávky 4,6 mg/24 h transdermální náplasti jak úvodní i maximální dávky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly s přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti provedeny.

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Je doporučena obezřetnost při výběru anestetik. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné pozastavení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami a může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi perorálním rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času vyvolané warfarinem není podáním perorálního rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a perorálního rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní srdeční systém.

Souběžná léčba rivastigminem s běžně předepisovanými léčivými přípravky jako jsou antacida, antiemetika, antidiabetika, centrálně působící antihypertensiva, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, inotropní léky, antianginózní léky, nesteroidní protizánětlivé léky, estrogeny, analgetika, benzodiazepiny a antihistaminika, nebyla spojena se změnou v kinetice rivastigminu nebo se zvýšeným rizikem klinicky významných nežádoucích účinků.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

Fertilita

U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj kromě dávek působících toxicky i na samici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova demence může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat synkopu nebo delirium. Následkem je malý nebo středně významný vliv rivastigminu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí léčených rivastigminem měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kožní reakce v místě aplikace (obvykle mírný až středně závažný erytém v místě aplikace) jsou

nejčastější nežádoucí účinky pozorované při použití transdermální náplasti rivastigminu. Další nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy, včetně nauzey a zvracení.

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u 854 pacientů s Alzheimerovou demencí léčených v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem a aktivní léčbou kontrolovaných klinických studiích s transdermálními náplastmi rivastigminu, které trvaly 24-48 týdnů a z postmarketingových dat.

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Časté	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu
Méně časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Úzkost, deprese, delirium, agitovanost
Méně časté	Agresivita
Není známo	Halucinace, neklid
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy, synkopa, závrať
Méně časté	Psychomotorická hyperaktivita
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky
Není známo	Zhoršení Parkinsonovy choroby, epileptické záchvaty
Srdeční poruchy	
Méně časté	Bradykardie
Není známo	Atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní, tachykardie, sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Není známo	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha
Méně časté	Žaludeční vředy
Není známo	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida, zvýšení jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Vyrážka
Není známo	Pruritus, erytém, kopřivka, puchýře, alergická dermatitida, rozšířená kožní reakce z přecitlivělosti
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Kožní reakce v místě aplikace (např. erytém v místě aplikace, pruritus v místě aplikace, edém v místě aplikace, dermatitida v místě aplikace, podráždění v místě aplikace), stavy slabosti (např. únava, astenie), pyrexie, snížení tělesné hmotnosti
Vzácné	Pády

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při podání dávek vyšších než 13,3 mg/24 h (ve výše uvedené placebem kontrolované studii) byly častěji pozorovány insomnie a srdeční selhání, než při podávání dávky 13,3 mg/24 h nebo placeba, což naznačuje souvislost mezi výskytem nežádoucích účinků a velikostí dávky. Tyto příhody se však neobjevily u dávky 13,3 mg/24 h transdermálních náplastí rivastigminu častěji než u placeba.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě rivastigminem ve formě tobolek a perorálního roztoku, avšak nevyskytly se v klinických studiích s rivastigminem v transdermálních náplastech: somnolence, malátnost, tremor, zmatenost, zvýšené pocení (časté); duodenální vředy, angina pectoris (vzácné); gastrointestinální krvácení (velmi vzácné); a několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (není známo).

Kožní podráždění

Ve 24týdenní dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii byly při každé návštěvě měřeny kožní reakce použitím stupnice pro posouzení kožního podráždění, která hodnotila stupeň erytému, edému, olupování kůže, fisury, pruritus a bolesti/píchání/pálení v místě aplikace. Nejčastějším pozorovaným příznakem u naprosté většiny pacientů byl erytém, který během 24 hodin odezněl. Ve 24týdenní dvojité zaslepené studii byl nejčastějším pozorovaným příznakem (dle stupnice pro posouzení kožního podráždění) při dávce 9,5 mg/24 h transdermální náplasti rivastigminu erytém, který byl nepatrný (21,8 %), mírný (12,5%) nebo středně závažný (6,5 %), nebo pruritus, který byl nepatrný (11,9 %), mírný (7,3%) nebo středně závažný (5,0 %). Nejčastěji pozorované závažné příznaky u dávky 9,5 mg/24 h transdermální náplasti rivastigminu byly pruritus (1,7 %) a erytém (1,1 %). Většina kožních reakcí se omezila na místo aplikace a vyústila v přerušení léčby pouze u 2,4 % pacientů ve skupině s léčbou 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi rivastigminu.

V 48týdenní aktivní léčbou kontrolované klinické studii byly pozorovány případy kožního podráždění, zaznamenané pacientem nebo ošetřovatelem, hlášené jako nežádoucí účinky. Nejčastějším pozorovaným příznakem kožního podráždění během prvního 24týdenního dvojité zaslepeného období s rivastigminem 13,3 mg/24 h transdermálními náplastmi a rivastigminem 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi, podávané v tom pořadí, bylo zarudnutí v místě aplikace (5,7 % vs. 4,6 %) a svědění v místě aplikace (3,6 % vs. 2,8 %). V průběhu času (>24 týdnů) se procenta snížila u obou léčených skupin s rivastigminem 13,3 mg/24 h transdermální náplasti a rivastigminem 9,5 mg/24 h transdermální náplasti: zarudnutí v místě aplikace (0,8 % vs. 1,6 %) a svědění v místě aplikace (0,4 % vs. 1,2 %). Svědění v místě aplikace vedlo k přerušení léčby u 1,1% pacientů z každé léčené skupiny v průběhu celé 48týdenní dvojité zaslepené léčebné fáze. Reakce v místě aplikace byly většinou mírné až středně závažné a jako závažné byly hodnoceny u méně než 2 % pacientů.

Přímé srovnání rozsahu kožního podráždění u případů hlášených z jednotlivých studií nemůže být k dispozici, vzhledem k rozdílu metod sbírání dat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování perorálním rivastigminem nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem. Pokud se příznaky vyskytly, jednalo se obvykle o nauzeu, zvracení a průjem, hypertenzi nebo halucinace. Vzhledem ke známému vagotonickému účinku inhibitorů cholinesterázy na srdeční rytmus se také může objevit bradykardie a/nebo synkopa. V jednom případě, kdy došlo k požití 46 mg perorálního rivastigminu, se pacient po konzervativní léčbě zcela zotavil během

24 hodin. Z postmarketingového sledování bylo hlášeno předávkování transdermálními náplastmi rivastigminu následkem nesprávného použití/dávkovací chyby (použití mnoha náplastí najednou). Typické příznaky hlášené v těchto případech byly podobné příznakům pozorovaným v případech předávkování perorálními lékovými formami rivastigminu.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 3,4 hodiny a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování byly okamžitě odstraněny všechny transdermální náplasti přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a žádná další transdermální náplast by se neměla aplikovat po dobu příštích 24 hodin. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropin-sulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou způsobenou deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice AChE v CSF vyvolaná perorálním rivastigminem závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v CSF byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou léčených perorálním rivastigminem podobná inhibici aktivity AChE.

Klinické studie u Alzheimerovy demence

Účinnost léčby transdermálními náplastmi rivastigminu u pacientů s Alzheimerovou demencí byla prokázána v 24týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované základní studii a její otevřené prodloužené fázi a 48týdenní dvojité zaslepené srovnávací studii.

24 týdenní placebem kontrolovaná studie

Pacienti zařazení v placebem kontrolované studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10-20. Účinnost byla stanovena při použití nezávislých hodnotících testů pro jednotlivé oblasti, testy byly prováděny v pravidelných intervalech během 24týdenního léčebného období. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu) a ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, komplexní hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele), a ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, přijímání potravy, oblékání, činnosti v domácnosti jako nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí, rovněž zapojení se do činnosti souvisejících s penězi). Výsledky ze tří hodnotících testů po 24 týdnech léčby jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2

	Rivastigmin transdermální náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin tobolky 12 mg/den N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populace			
ADAS-Cog			
Průměrná výchozí hodnota ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-hodnota versus placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Průměrné skóre ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-hodnota versus placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Průměrná výchozí hodnota ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-hodnota versus placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 versus placebo

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

¹ Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnotou jako kovariací. Negativní ADAS-Cog změny signalizující zlepšení. Pozitivní ADCS-ADL změny signalizující zlepšení.

² Podle CMH testu (van Elteren test) uzavřeného pro zemí. ADCS-CGIC skóre <4 signalizující zlepšení.

Výsledky klinicky významných odpovědí z 24týdenní placebem kontrolované studie jsou uvedeny v tabulce 3. Klinicky významné zlepšení bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, žádné zhoršení na ADCS-CGIC a žádné zhoršení na ADCS-ADL.

Tabulka 3

	Pacienti s klinicky významnou odpovědí (%)		
	Rivastigmin transdermální náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin tobolky 12 mg/den N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populace			
ADAS-Cog zlepšení nejméně o 4 body s žádným zhoršením na ADCS-CGIC a ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-hodnota versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

Kompartimentový model naznačil, že použití 9,5 mg/24 h transdermálních náplastí prokázalo podobnou expozici jako užívání perorální dávky 12 mg/den.

48týdenní srovnávací aktivní léčbou kontrolovaná studie

Pacienti zařazení ve srovnávací aktivní léčbou kontrolované studii měli MMSE skóre 10-24. Studie

byla navržena tak, aby srovnávala účinnost 13,3 mg/24 h transdermálních náplastí s 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi během 48týdenního dvojité zaslepeného léčebného období u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou, kteří prokázali kognitivní a funkční pokles během léčby udržovací dávkou 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi po počátečních 24-48 týdnech otevřené léčebné fáze. Funkční pokles byl hodnocen zkoušejícím a kognitivní pokles byl definován jako pokles MMSE skóre o ≥ 2 body oproti předchozí návštěvě nebo snížení o ≥ 3 body oproti výchozí hodnotě. Účinnost byla stanovena při použití ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu) a ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, hodnocení pomocných činností každodenního života) hodnotící pomocné činnosti, které zahrnují činnosti související s penězi, přípravou jídla, nakupováním, zachováním schopnosti orientovat se v okolí a schopností být ponechán bez dozoru). Výsledky ze dvou hodnotících testů po 48 týdnech léčby jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4

Populace/Návštěva			Rivastigmin 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmin 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmin 13,3 mg/24 h		Rivastigmin 9,5 mg/24 h	
			n	Průměr	n	Průměr	DLSP	95% CI	p-hodnota	
ADAS-Cog										
LOCF	DB-týden 48	Začátek	264	34,4	268	34,9				
		Hodnota	264	38,5	268	39,7				
		Změna	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL										
LOCF	Týden 48	Začátek	265	27,5	271	25,8				
		Hodnota	265	23,1	271	1,6				
		Změna	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – interval spolehlivosti.

DLMS – metoda nejmenších čtverců.

LOCF – metoda extrapolace posledních získaných údajů.

ADAS-cog výsledky: záporný rozdíl hodnoty DLMS znamená větší zlepšení u rivastigminu 13,3 mg/24 h ve srovnání s rivastigminem 9,5 mg/24 h.

ADCS-IADL výsledky: kladný rozdíl hodnoty DLMS znamená větší zlepšení u rivastigminu 13,3 mg/24 h ve srovnání s rivastigminem 9,5 mg/24 h.

N je počet pacientů s hodnocením na začátku (poslední hodnocení v počáteční otevřené fázi) a s minimálně jedním hodnocením po počáteční fázi (pro LOCF).

DLMS, 95% interval spolehlivosti (CI) a p-hodnota jsou založeny na modelu ANCOVA (analýza kovariace) upravené pro zemi a výchozí hodnotu ADAS-Cog skóre.

* $p < 0.05$

Zdroj: Studie D2340 Tabulka 11-6 a tabulka 11-7

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rivastigminem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce rivastigminu z transdermálních náplastí je pomalá. Plazmatické koncentrace jsou po první dávce zjistitelné po 0,5-1 hodině. Vrcholové koncentrace C_{max} je dosaženo po 10-16 hodinách. Po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace během 24 hodin po aplikaci pomalu klesají. Při vícečetném dávkování (jako při rovnovážném stavu), kdy předchozí transdermální náplast je nahrazena novou, plazmatické koncentrace zpočátku pomalu klesají průměrně asi 40 minut, poté absorpce z nově aplikované transdermální náplasti je rychlejší než eliminace, a plazmatické hladiny začnou znovu stoupat a dosáhnou nového vrcholu přibližně za 8 hodin. Při rovnovážném stavu dosahují průměrně

hladiny na konci dávkovacího intervalu přibližně 50% vrcholových hladin oproti perorálnímu podávání, při kterém koncentrace na konci dávkovacího intervalu klesají prakticky až na nulu. Expozice rivastigminu (C_{max} a AUC) se při eskalaci dávky z dávky 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h a na 13,3 mg/24 h v tomto pořadí zvýšila více než proporcionálně (2,6 a 4,9násobně). Flukтуаční index (FI), míra relativního rozdílu mezi vrcholovými koncentracemi a koncentracemi na konci dávkovacího intervalu ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), byl 0,58 u rivastigminu 4,6 mg/24 h transdermální náplasti, 0,77 u rivastigminu 9,5 mg/24 h transdermální náplasti a 0,72 u rivastigminu 13,3 mg/24 h transdermální náplasti, což představuje mnohem menší fluktuaci než mezi koncentracemi na konci dávkovacího intervalu a vrcholovými koncentracemi u perorální lékové formy (FI = 3,96 (6 mg/den) a 4,15 (12 mg/den)).

Dávka rivastigminu, která se uvolní z transdermální náplasti za 24 hodin (mg/24 h), nemůže být vzhledem k vývoji plazmatické koncentrace během 24 hodin přímo srovnávána s množstvím (mg) rivastigminu obsaženého v tobolkách.

Interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů (normalizovaných na dávku/kg tělesné hmotnosti) jednorázově podaného rivastigminu byla 43 % (C_{max}) a 49 % (AUC_{0-24h}) po transdermálním podání oproti 74 % a 103 % po perorální lékové formě. Interindividuální variabilita ve studii rovnovážného stavu u Alzheimerovy demence byla maximálně 45 % (C_{max}) a 43 % (AUC_{0-24h}) po aplikaci transdermální náplasti a 71 % a 73 % po podání perorální lékové formy.

U pacientů s Alzheimerovou demencí byla vypořádována souvislost mezi expozicí léčivé látky v rovnovážném stavu (rivastigminu a metabolitu NAP226-90) a tělesnou hmotností. Koncentrace rivastigminu v rovnovážném stavu byly u pacientů s tělesnou hmotností 35 kg dvojnásobné oproti pacientům s tělesnou hmotností 65 kg, kdežto u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg byly koncentrace přibližně poloviční. Vliv tělesné hmotnosti na expozici léčivé látky znamená, že během titrování léku je třeba věnovat zvláštní pozornost pacientům s velmi nízkou tělesnou hmotností (viz bod 4.4).

Expozice (AUC_{∞}) rivastigminu (a metabolitu NAP226-90) byla vyšší, pokud se transdermální náplast aplikovala na horní část zad, hrudníku nebo horní část paže, a přibližně o 20-30 % nižší při aplikaci na břicho nebo stehna.

Akumulace rivastigminu nebo metabolitu NAP226-90 v plazmě nebyla u pacientů s Alzheimerovou chorobou významná kromě toho, že plazmatické hladiny byly vyšší druhý den léčby transdermální náplastí oproti prvnímu dni léčby.

Distribuce

Rivastigmin se slabě váže na bílkoviny (přibližně 40 %). Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Biotransformace

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován s plazmatickým poločasem eliminace přibližně 3,4 hodiny po odstranění transdermální náplasti. Eliminace vykazovala závislost na míře absorpce (flip-flop kinetika), což vysvětluje delší $t_{1/2}$ u transdermální náplasti (3,4 h) oproti perorálnímu nebo intravenóznímu podávání (1,4 až 1,7 h). Metabolismus probíhá primárně hydrolýzou zprostředkovanou cholinesterázou na metabolit NAP226-90. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10%). Na základě výsledků z *in vitro* studií a studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h, což je v souladu s nelineární farmakokinetikou rivastigminu v důsledku saturace jeho eliminačních mechanismů.

Poměr AUC_{∞} metabolitu k léčivé látce byl okolo 0,7 po aplikaci transdermální náplasti oproti 3,5 po perorálním podání, což značí nižší výskyt metabolitů po dermální aplikaci oproti perorální léčbě. Nižší výskyt metabolitu NAP226-90 při použití transdermální náplasti oproti perorálnímu podávání je pravděpodobně důsledkem chybějícího presystémového metabolismu (první průchod játry).

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči vyskytuje ve stopovém množství; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace po aplikaci transdermální náplasti. Po podání perorálního ^{14}C -rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90 %) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí.

Starší populace

Věk neměl vliv na expozici rivastigminu u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených transdermálními náplastmi rivastigminu.

Porucha funkce jater

Studie s transdermálními náplastmi rivastigminu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Po perorálním podávání rivastigminu ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin

Studie s transdermálními náplastmi rivastigminu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Po perorálním podávání rivastigminu byly $C_{\max}$ a AUC rivastigminu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin však nedošlo ke změnám $C_{\max}$ a AUC rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie hodnotící toxicitu po opakované perorální a topické dávce u potkanů, myši, králíků, psů a malých prasat odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů bylo perorální a topické dávkování ve studiích na zvířatech omezené.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech neprobíhal rivastigmin mutagenně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4 krát vyšší, než je očekávaná klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní.

Ve studiích s perorálním nebo topickým podáváním myším a ve studii s perorálním podáváním potkanů nebyly zjištěny žádné známky kancerogenity v maximální tolerované dávce. Expozice rivastigminu a jeho metabolitů odpovídala přibližně expozici nejvyšší dávkou rivastigminu ve formě tobolek a transdermálních náplastí u člověka.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samic potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu. Specifické kožní studie u březích samic nebyly provedeny.

Transdermální náplasti s rivastigminem nebyly fototoxické. V některých dalších studiích dermální toxicity byly pozorovány mírně dráždivé účinky na kůži laboratorních zvířat. To může u pacientů znamenat, že transdermální náplasti vyvolají mírný erytém. Ve studiích primárního podráždění očí při podávání králíkům vyvolal rivastigmin zčervenání a otok spojivky, zákal rohovky a miózu, které přetrvávaly po dobu 7 dnů. Proto by se měl pacient/ošetřovatel po manipulaci s náplastí vyvarovat kontaktu s očima (viz bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Krycí vrstva:

- Polyester a ethyl-vinyl-acetát

Adhezivní vrstva s léčivou látkou (matrice):

- Adhezivní akrylátový kopolymer
- Isopropyl-myristát

Ochranná fólie:

- Polyester

6.2 Inkompatibility

K zamezení interference s adhezivními vlastnostmi transdermální náplasti by neměly být v oblasti kůže, kde je přípravek aplikován, použity žádné krémy, pleťová mléka nebo zasypy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zatavený sáček je vyrobený z vícevrstevného materiálu papír/hliník/laminovaný akrylonitril-metakrylátový kopolymer. Jeden sáček obsahuje jednu transdermální náplast.

Dostupné balení obsahuje 7, 30, 60 a 90 sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Použité transdermální náplasti se přeloží napůl, adhezivní stranou dovnitř, vrátí do původního sáčku, a bezpečně zlikvidují, aby byly mimo dosah a dohled dětí. Použité nebo nepoužité transdermální náplasti musí být zlikvidovány podle místních požadavků nebo vráceny do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermální náplast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Z jedné transdermální náplasti se během 24 hodin uvolní rivastigminum 9,5 mg. Jedna transdermální náplast o velikosti 8,3 cm² obsahuje rivastigminum 14,33 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast

Obdélníkové náplasti o velikosti přibližně 3,5 cm x 2,6 cm se zaoblenými rohy. Náplast se skládá z kombinace odstranitelné průhledné perforované ochranné folie, funkční vrstvy obsahující léčivou látku (tzv. DIA (drug-in-adhesive) matrice) a vnější krycí vrstvy. Krycí vrstva je průhledná až průsvitná, s označením "R10" v opakujícím se vzoru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně těžké Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být provedena podle aktuálně doporučených postupů. Podobně jako jakákoliv léčba zahájená u pacientů s demencí by měla být léčba rivastigminem zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici ošetřovatel(ka), který(á) bude pravidelně podávat a sledovat léčbu.

Dávkování

Transdermální náplasti	Množství uvolněného rivastigminu <i>in vivo</i> za 24 h
Rivastigmin 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Registrace přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermální náplast není v současné době k dispozici, tato síla však může být k dispozici u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Zahajovací dávka

Léčba se zahajuje dávkou 4,6 mg/24 h.

Udržovací dávka

Po minimálně čtyřech týdnech léčby a pokud je léčba dobře snášena podle uvážení ošetřujícího lékaře, by měla být dávka 4,6 mg/24 h zvýšena na 9,5 mg/24 h, což je denní doporučená účinná dávka, která se může podávat tak dlouho, dokud pacientovi přináší léčebný prospěch.

Zvyšování dávky

9,5 mg/24 h je doporučená denní udržovací účinná dávka, která se může podávat tak dlouho, dokud pacient z léčby profituje. Pokud je dobře snášena a pouze po minimálně 6 měsících léčby dávkou 9,5 mg/24 h, může ošetřující lékař zvážit zvýšení dávky na 13,3 mg/24 h u pacientů, kteří prokazují významné zhoršení kognitivních funkcí (např. pokles v MMSE testu) a/nebo funkční pokles (na základě lékařského posouzení) během léčby doporučenou denní účinnou dávkou 9,5 mg/24 h (viz bod 5.1).

Klinický přínos rivastigminu by měl být pravidelně přehodnocován. Přerušení podávání by mělo být také zváženo, pokud při podávání optimální dávky již neexistuje léčebný prospěch pro pacienta.

Pokud se objeví gastrointestinální nežádoucí účinky, měla by být léčba dočasně přerušena, dokud tyto nežádoucí účinky neodezní. Pokud léčba nebyla přerušena na více než tři dny, lze léčbu transdermální náplastí opět zahájit stejnou dávkou. V opačném případě by se měla léčba zahájit dávkou 4,6 mg/24 h.

Převedení léčby z tobolek nebo perorálního roztoku na transdermální náplasti

Na základě srovnatelné expozice mezi perorálním a transdermálním rivastigminem (viz bod 5.2) pacienti léčení tobolekami rivastigminu nebo perorálním roztokem mohou být převedeni na Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti následovně:

- Pacient, který užíval perorální rivastigmin v dávce 3 mg/den, může být převeden na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který užíval perorální rivastigmin v dávce 6 mg/den, může být převeden na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který stabilně užíval a dobře toleroval perorální rivastigmin v dávce 9 mg/den, může být převeden na transdermální náplasti 9,5 mg/24 h. Jestliže perorální dávka 9 mg/den nebyla užívána stabilně a nebyla dobře tolerována, doporučuje se převedení na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který užíval perorální rivastigmin v dávce 12 mg/den, může být převeden na transdermální náplasti 9,5 mg/24 h.

Po převedení na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h lze, pokud jsou tyto náplasti dobře tolerovány po dobu nejméně čtyř týdnů léčby, dávku 4,6 mg/24 h zvýšit na 9,5 mg/24 h, což je doporučená účinná dávka.

První transdermální náplast se doporučuje aplikovat následující den po užití poslední perorální dávky.

Zvláštní populace

- Pediatrická populace: Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy choroby.
- Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: Zvláštní pozornost by měla být věnována titraci u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a doporučenou účinnou dávkou nad 9,5 mg/24 h (viz bod 4.4). Může se u nich vyskytnout více nežádoucích účinků a je u nich vyšší pravděpodobnost přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.
- Porucha funkce jater: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater není nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace, jak bylo popsáno u perorálních forem, by však u těchto pacientů mělo být pečlivě sledováno doporučené dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce jater mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli studováni (viz bod 4.4 a 5.2).
- Porucha funkce ledvin: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace, jak bylo popsáno u perorálních forem, by však u těchto pacientů mělo být pečlivě sledováno doporučené dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky významnou poruchou funkce ledvin mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Transdermální náplasti se aplikují jednou denně na čistou, suchou, nepoškozenou zdravou kůži bez chlupů na horní nebo dolní část zad, horní část paže nebo hrudi, na místa, kde nebude docházet ke tření

prádla o kůži. Přiložit transdermální náplast na stehno nebo břicho se nedoporučuje z důvodu snížené biologické dostupnosti rivastigminu, která byla zjištěna při aplikaci transdermální náplasti na tyto části těla.

Transdermální náplast se nesmí přikládat na kůži, která je zarudlá, podrážděná nebo poraněná. Během 14 dnů je třeba se vyvarovat nalepení náplasti na stejné místo, aby se tak snížilo riziko podráždění kůže.

Pacienti a ošetřovatelé by měli být poučeni o důležitých instrukcích podáváníí:

- Každý den před nanesením nové náplasti musí být nejprve odstraněna stará náplast z předchozího dne (viz bod 4.9).
- Náplast by měla být nahrazena za novou po 24 hodinách. Používá se vždy pouze jedna náplast (viz bod 4.9).
- Náplast je nutné pevně přitisknout po dobu nejméně 30 sekund pomocí dlaně ruky, aby dobře přilnula i na okrajích.
- Pokud se náplast odlepí, je potřeba nalepit po zbytek dne novou, která bude odstraněna jako obvykle ve stejný čas další den.
- Náplast může být použita v každodenních situacích, včetně koupání a během horkého počasí.
- Náplast by neměla být vystavena žádným vnějším zdrojům tepla (např. nadměrné sluneční záření, sauny, solárium) na dlouhou dobu.
- Náplast se nesmí stříhat na kusy.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku rivastigmin, jiné deriváty karbamátu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu během použití transdermálních náplastí rivastigminu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách, zejména při změnách dávkování. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 4,6 mg/24 h.

Nesprávné použití léčivého přípravku a chyby v dávkování způsobující předávkování

Nesprávné použití léčivého přípravku a chyby v dávkování rivastigminu transdermální náplasti mají za následek závažné nežádoucí účinky, některé případy vyžadovaly hospitalizaci, a vzácně vedly k úmrtí (viz bod 4.9). Většina případů nesprávného použití léčivého přípravku a dávkovacích chyb vznikla neodstraněním staré náplasti před aplikací nové a tedy použitím více náplastí najednou. Pacienti a jejich pečovatelé musí být poučeni o důležitých pokynech pro použití transdermální náplasti Rivastigmin 3M Health Care Ltd. (viz bod 4.2).

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální poruchy jako je nauzea, zvracení a průjem souvisí s dávkou a mohou se vyskytnout při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

Ztráta tělesné hmotnosti

Pacienti s Alzheimerovou demencí mohou ubývat na váze, jestliže užívají inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplast je třeba sledovat tělesnou hmotnost těchto pacientů.

Další nežádoucí účinky

Opatrnost musí být věnována při předepisování přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti:

- u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrio-ventrikulární blokáda) (viz bod 4.8)
- u pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo u pacientů s predispozicí k těmto stavům, protože rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny (viz bod 4.8)
- u pacientů s predispozicí k obstrukci močových cest a epileptickým záchvatům, protože cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu těchto onemocnění.
- u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Kožní reakce v místě aplikace

U rivastigminu ve formě náplasti se mohou objevit reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity. Pacienti a ošetřovatelé by měli být podle toho poučeni.

Tyto reakce nejsou samy o sobě známkou senzibilizace. Nicméně podávání rivastigminu ve formě náplasti může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Za alergickou kontaktní dermatitidu by měla být považována reakce v místě aplikace, která je rozšířená za hranici náplasti, pokud je zřejmá intenzivnější místní reakce (např. narůstající erytém, edém, papuly, puchýřky) a pokud se příznaky výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti. V těchto případech musí být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplasti a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplasti nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k rozšířené reakci kožní přecitlivělosti po podání rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech musí být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Další upozornění a opatření

Rivastigmin může exacerbovat nebo indukovat extrapyramidové příznaky.

Po manipulaci s přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti je nutno se vyvarovat kontaktu s očima (viz bod 5.3). Po odstranění náplasti je potřeba si umýt ruce mýdlem a vodou. V případě kontaktu s očima, nebo pokud jsou oči zarudlé po manipulaci s náplastí, je třeba okamžitě důkladně vypláchnout oči vodou a v případě, že symptomy nezmizí, vyhledat lékařskou pomoc.

Zvláštní skupiny

- Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a spíše budou vysazovat léčbu kvůli nežádoucím účinkům (viz bod 4.2). U těchto pacientů je nutná opatrná titrace a sledování nežádoucích účinků (např. nadměrná nauzea nebo zvracení) a pokud se takové nežádoucí účinky objeví, je potřeba zvážit snížení udržovací dávky na 4,6 mg/24 h transdermální náplasti.
- Porucha funkce jater: Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce jater mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2). U těchto pacientů je potřeba zvážit používání dávky 4,6 mg/24 h transdermální náplasti jako úvodní i **maximální** dávky.
- Porucha funkce ledvin: Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2). U těchto pacientů je potřeba zvážit používání dávky 4,6 mg/24 h transdermální náplasti jak úvodní i **maximální** dávky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly s přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti provedeny.

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií succinylcholinového typu. Je doporučena obezřetnost při výběru anestetik. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné pozastavení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami a může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi perorálním rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času vyvolané warfarinem není podáním perorálního rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a perorálního rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní srdeční systém.

Souběžná léčba rivastigminem s běžně předepisovanými léčivými přípravky, jako jsou antacida, antiemetika, antidiabetika, centrálně působící antihypertensiva, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, inotropní léky, antianginózní léky, nesteroidní protizánětlivé léky, estrogeny, analgetika, benzodiazepiny a antihistaminika, nebyla spojena se změnou v kinetice rivastigminu nebo se zvýšeným rizikem klinicky významných nežádoucích účinků.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

Fertilita

U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj kromě dávek působících toxicky i na samici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova demence může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat synkopu nebo delirium. Následkem je malý nebo středně významný vliv rivastigminu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí léčených rivastigminem měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kožní reakce v místě aplikace (obvykle mírný až středně závažný erytém v místě aplikace) jsou nejčastější nežádoucí účinky pozorovanými při použití transdermální náplasti rivastigminu. Další

nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy, včetně nevolnosti a zvracení.

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u 854 pacientů s Alzheimerovou demencí léčených v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem a aktivní léčbou kontrolovaných klinických studiích s transdermálními náplastmi rivastigminu, které trvaly 24-48 týdnů a z postmarketingových dat.

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Časté	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu
Méně časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Úzkost, deprese, delirium, agitovanost
Méně časté	Agresivita
Není známo	Halucinace, neklid
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy, synkopa, závrat
Méně časté	Psychomotorická hyperaktivita
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky
Není známo	Zhoršení Parkinsonovy choroby, epileptické záchvaty
Srdeční poruchy	
Méně časté	Bradykardie
Není známo	Atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní, tachykardie, sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Není známo	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha
Méně časté	Žaludeční vředy
Není známo	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida, zvýšení jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Vyrážka
Není známo	Pruritus, erytém, kopřivka, puchýře, alergická dermatitida, rozšířená kožní reakce z přecitlivělosti
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Kožní reakce v místě aplikace (např. erytém v místě aplikace, pruritus v místě aplikace, edém v místě aplikace, dermatitida v místě aplikace, podráždění v místě aplikace), stavy slabosti (např. únava, astenie), pyrexie, snížení tělesné hmotnosti
Vzácné	Pády

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při podání dávek vyšších než 13,3 mg/24 h (ve výše uvedené placebem kontrolované studii) byly častěji pozorovány insomnie a srdeční selhání, než při podávání dávky 13,3 mg/24 h nebo placeba, což naznačuje souvislost mezi výskytem nežádoucích účinků a velikostí dávky. Tyto příhody se však neobjevily u dávky 13,3 mg/24 h transdermálních náplastí rivastigminu častěji než u placeba.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě rivastigminem ve formě tobolek a perorálního roztoku, avšak nevyskytly se v klinických studiích s rivastigminem v transdermálních náplastech rivastigminu: somnolence, malátnost, tremor, zmatenost, zvýšené pocení (časté); duodenální vředy, angina pectoris (vzácné); gastrointestinální krvácení (velmi vzácné); a několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (není známo).

Kožní podráždění

Ve 24týdenní dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii byly při každé návštěvě měřeny kožní reakce použitím stupnice pro posouzení kožního podráždění, která hodnotila stupeň erytému, edému, olupování kůže, fisury, pruritus a bolesti/píchání/pálení v místě aplikace.

Nejčastějším pozorovaným příznakem u naprosté většiny pacientů byl erytém, který během 24 hodin odezněl. Ve 24týdenní dvojité zaslepené studii byl nejčastějším pozorovaným příznakem (dle stupnice pro posouzení kožního podráždění) při dávce 9,5 mg/24 h transdermální náplasti rivastigminu erytém, který byl nepatrný (21,8 %), mírný (12,5 %) nebo středně závažný (6,5 %), nebo pruritus, který byl nepatrný (11,9 %), mírný (7,3 %) nebo středně závažný (5,0 %). Nejčastěji pozorované závažné příznaky u dávky 9,5 mg/24 h transdermální náplasti rivastigminu byly pruritus (1,7 %) a erytém (1,1 %). Většina kožních reakcí se omezila na místo aplikace a vyústila v přerušení léčby pouze u 2,4 % pacientů ve skupině s léčbou 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi rivastigminu.

V 48týdenní aktivní léčbou kontrolované klinické studii byly pozorovány případy kožního podráždění, zaznamenané pacientem nebo ošetřovatelem, hlášené jako nežádoucí účinky. Nejčastějším pozorovaným příznakem kožního podráždění během prvního 24týdenního dvojité zaslepeného období s rivastigminem 13,3 mg/24 h transdermálními náplastmi a rivastigminem 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi, podávané v tomto pořadí, bylo zarudnutí v místě aplikace (5,7 % vs. 4,6 %) a svědění v místě aplikace (3,6 % vs. 2,8 %). V průběhu času (>24 týdnů) se procenta snížila u obou léčených skupin s rivastigminem 13,3 mg/24 h transdermální náplastí a rivastigminem 9,5 mg/24 h transdermální náplastí: zarudnutí v místě aplikace (0,8 % vs. 1,6 %) a svědění v místě aplikace (0,4 % vs. 1,2 %). Svědění v místě aplikace vedlo k přerušení léčby u 1,1 % pacientů z každé léčené skupiny v průběhu celé 48týdenní dvojité zaslepené léčebné fáze. Reakce v místě aplikace byly většinou mírně až středně závažné a jako závažné byly hodnoceny u méně než 2 % pacientů.

Přímé srovnání rozsahu kožního podráždění u případů hlášených z jednotlivých studií nemůže být k dispozici, vzhledem k rozdílu metod sbírání dat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování perorálním rivastigminem nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem. Pokud se příznaky vyskytly, jednalo se obvykle o nauzeu, zvracení a průjem, hypertenzi nebo halucinace. Vzhledem ke známému vagotonickému účinku inhibitorů cholinesterázy na srdeční rytmus se také může objevit bradykardie a/nebo synkopa. V jednom případě, kdy došlo k požití 46 mg perorálního rivastigminu, se pacient po konzervativní léčbě zcela zotavil během 24 hodin. Z postmarketingového sledování bylo hlášeno předávkování transdermálními náplastmi rivastigminu následkem nesprávného použití/dávkovací chyby (použití mnoha náplastí najednou).

Typické příznaky hlášené v těchto případech byly podobné příznakům pozorovaným v případech předávkování perorálními lékovými formami rivastigminu.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 3,4 hodiny a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování byly okamžitě odstraněny všechny transdermální náplasti přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a žádná další transdermální náplast by se neměla aplikovat po dobu příštích 24 hodin. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropin-sulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou způsobenou deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice AChE v CSF vyvolaná perorálním rivastigminem závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v CSF byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou léčených perorálním rivastigminem podobná inhibici aktivity AChE.

Klinické studie u Alzheimerovy demence

Účinnost léčby transdermálními náplastmi rivastigminu u pacientů s Alzheimerovou demencí byla prokázána v 24týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované základní studii a její otevřené prodloužené fázi a 48týdenní dvojité zaslepené srovnávací studii.

24týdenní placebem kontrolovaná studie

Pacienti zařazení v placebem kontrolované studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10-20. Účinnost byla stanovena při použití nezávislých hodnotících testů pro jednotlivé oblasti, testy byly prováděny v pravidelných intervalech během 24týdenního léčebného období. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu) a ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, komplexní hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele), a ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, přijímání potravy, oblékání, činnosti v domácnosti jako nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí, rovněž zapojení se do činnosti souvisejících s penězi). Výsledky ze tří hodnotících testů po 24 týdnech léčby jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2

	Rivastigmin transdermální náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin tobolky 12 mg/den N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populace			
ADAS-Cog			
Průměrná výchozí hodnota ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-hodnota versus placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Průměrné skóre ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-hodnota versus placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Průměrná výchozí hodnota ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-hodnota versus placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 versus placebo

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

¹ Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnotou jako kovariací. Negativní ADAS-Cog změny signalizující zlepšení. Pozitivní ADCS-ADL změny signalizující zlepšení.

² Podle CMH testu (van Elteren test) uzavřeného pro zemí. ADCS-CGIC skóre <4 signalizující zlepšení.

Výsledky klinicky významných odpovědí z 24týdenní placebem kontrolované studie jsou uvedeny v tabulce 3. Klinicky významné zlepšení bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, žádné zhoršení na ADCS-CGIC a žádné zhoršení na ADCS-ADL.

Tabulka 3

	Pacienti s klinicky významnou odpovědí (%)		
	Rivastigmin transdermální náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin tobolky 12 mg/den N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populace			
ADAS-Cog zlepšení nejméně o 4 body s žádným zhoršením na ADCS-CGIC a ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-hodnota versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

Kompartimentový model naznačil, že použití 9,5 mg/24 h transdermálních náplastí prokázalo podobnou expozici jako užívání perorální dávky 12 mg/den.

48týdenní srovnávací aktivní léčbou kontrolovaná studie

Pacienti zařazení ve srovnávací aktivní léčbou kontrolované studii měli MMSE skóre 10-24. Studie byla navržena tak, aby srovnávala účinnost 13,3 mg/24 h transdermálních náplastí s 9,5 mg/24 h

transdermálními náplastmi během 48týdenního dvojité zaslepeného léčebného období u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou, kteří prokázali kognitivní a funkční pokles během léčby udržovací dávkou 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi po počátečních 24-48 týdnech otevřené léčebné fáze. Funkční pokles byl hodnocen zkoušejícím a kognitivní pokles byl definován jako pokles MMSE skóre o ≥ 2 body oproti předchozí návštěvě nebo snížení o ≥ 3 body oproti výchozí hodnotě. Účinnost byla stanovena při použití ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu) a ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, hodnocení pomocných činností každodenního života) hodnotící pomocné činnosti, které zahrnují činnosti související s penězi, přípravou jídla, nakupováním, zachováním schopnosti orientovat se v okolí a schopností být ponechán bez dozoru). Výsledky ze dvou hodnotících testů po 48 týdnech léčby jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4

Populace/Návštěva			Rivastigmin 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmin 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmin 13,3 mg/24 h		Rivastigmin 9,5 mg/24 h
			n	Průměr	n	Průměr	DLSM	95% CI	p-hodnota
ADAS-Cog									
LOCF	Začátek	264	34,4	268	34,9				
	DB-týden 48	Hodnota	264	38,5	268	39,7			
	Změna	264	4.1	268	4,9	-0.8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Začátek	265	27,5	271	25,8				
	Týden 48	Hodnota	265	23,1	271	19,6			
	Změna	265	-4,4	271	-6,2	2.2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – interval spolehlivosti.

DLMS – metoda nejmenších čtverců.

LOCF – metoda extrapolace posledních získaných údajů

ADAS-cog výsledky: záporný rozdíl hodnoty DLMS znamená větší zlepšení u rivastigminu 13,3 mg/24 h ve srovnání s rivastigminem 9,5 mg/24 h.

ADCS-IADL výsledk: kladný rozdíl hodnoty DLMS znamená větší zlepšení u rivastigminu 13,3 mg/24 h ve srovnání s rivastigminem 9,5 mg/24 h.

N je počet pacientů s hodnocením na začátku (poslední hodnocení v počáteční otevřené fázi) a s minimálně jedním hodnocením po počáteční fázi (pro LOCF).

DLMS, 95% interval spolehlivosti (CI) a p-hodnota jsou založeny na modelu ANCOVA (analýza kovariace) upravené pro zemi a výchozí hodnotu ADAS-Cog skóre.

* $p < 0.05$

Zdroj: Studie D2340, Tabulka 11-6 a tabulka 11-7

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rivastigminem u všech podskupin pediatrické populace příležitě Alzheimerovy demence (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce rivastigminu z transdermálních náplastí je pomalá. Plazmatické koncentrace jsou po první dávce zjistitelné po 0,5-1 hodině. Vrcholové koncentrace C_{max} je dosaženo po 10-16 hodinách. Po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace během 24 hodin po aplikaci pomalu klesají. Při vícečetném dávkování (jako při rovnovážném stavu), kdy předchozí transdermální náplast je nahrazena novou, plazmatické koncentrace zpočátku pomalu klesají průměrně asi 40 minut, poté absorpce z nově aplikované transdermální náplasti je rychlejší než eliminace, a plazmatické hladiny začnou znovu stoupat a dosáhnou nového vrcholu přibližně za 8 hodin. Při rovnovážném stavu dosahují průměrné hladiny na konci dávkovacího intervalu přibližně 50% vrcholových hladin oproti perorálnímu podávání, při kterém koncentrace na konci dávkovacího intervalu klesají prakticky až na nulu.

Expozice rivastigminu ($C_{\max}$ a AUC) se při eskalaci dávky z dávky 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h a na 13,3 mg/24 h v tomto pořadí zvýšila více než proporcionálně (2,6 a 4,9 násobně). Flukтуаční index (FI), míra relativního rozdílu mezi vrcholovými koncentracemi a koncentracemi na konci dávkovacího intervalu ($(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{avg}}$), byl 0,58 u rivastigminu 4,6 mg/24 h transdermální náplasti, 0,77 u rivastigminu 9,5 mg/24 h transdermální náplasti a 0,72 u rivastigminu 13,3 mg/24 h transdermální náplasti, což představuje mnohem menší fluktuaci než mezi koncentracemi na konci dávkovacího intervalu a vrcholovými koncentracemi u perorální lékové formy (FI = 3,96 (6 mg/den) a 4,15 (12 mg/den)).

Dávka rivastigminu, která se uvolní z transdermální náplasti za 24 hodin (mg/24 h), nemůže být vzhledem k vývoji plazmatické koncentrace během 24 hodin přímo srovnávána s množstvím (mg) rivastigminu obsaženého v tobolkách.

Interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů (normalizovaných na dávku/kg tělesné hmotnosti) jednorázově podaného rivastigminu byla 43 % ($C_{\max}$) a 49 % (AUC_{0-24h}) po transdermálním podání oproti 74 % a 103 % po perorální lékové formě. Interindividuální variabilita ve studii rovnovážného stavu u Alzheimerovy demence byla maximálně 45 % ($C_{\max}$) a 43 % (AUC_{0-24h}) po aplikaci transdermální náplasti a 71 % a 73 % po podání perorální lékové formy.

U pacientů s Alzheimerovou demencí byla vypořizována souvislost mezi expozicí léčivé látky v rovnovážném stavu (rivastigminu a metabolitu NAP226-90) a tělesnou hmotností. Koncentrace rivastigminu v rovnovážném stavu byly u pacientů s tělesnou hmotností 35 kg dvojnásobné oproti pacientům s tělesnou hmotností 65 kg, kdežto u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg byly koncentrace přibližně poloviční. Vliv tělesné hmotnosti na expozici léčivé látky znamená, že během titrování léku je třeba věnovat zvláštní pozornost pacientům s velmi nízkou tělesnou hmotností (viz bod 4.4).

Expozice (AUC_{∞}) rivastigminu (a metabolitu NAP226-90) byla vyšší, pokud se transdermální náplast aplikovala na horní část zad, hrudníku nebo horní část paže, a přibližně o 20-30 % nižší při aplikaci na břicho nebo stehna.

Akumulace rivastigminu nebo metabolitu NAP226-90 v plazmě nebyla u pacientů s Alzheimerovou chorobou významná kromě toho, že plazmatické hladiny byly vyšší druhý den léčby transdermální náplastí oproti prvnímu dni léčby.

Distribuce

Rivastigmin se slabě váže na bílkoviny (přibližně 40 %). Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Biotransformace

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován s plazmatickým poločasem eliminace přibližně 3,4 hodiny po odstranění transdermální náplasti. Eliminace vykazovala závislost na míře absorpce (flip-flop kinetika), což vysvětluje delší $t_{1/2}$ u transdermální náplasti (3,4 h) oproti perorálnímu nebo intravenóznímu podávání (1,4 až 1,7 h). Metabolismus probíhá primárně hydrolýzou zprostředkovanou cholinesterázou na metabolit NAP226-90. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10%). Na základě výsledků z *in vitro* studií a studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h, což je v souladu s nelineární farmakokinetikou rivastigminu v důsledku saturace jeho eliminačních mechanismů.

Poměr AUC_{∞} metabolitu k léčivé látce byl okolo 0,7 po aplikaci transdermální náplasti oproti 3,5 po perorálním podání, což značí nižší výskyt metabolitů po dermální aplikaci oproti perorální léčbě. Nižší výskyt metabolitu NAP226-90 při použití transdermální náplasti oproti perorálnímu podávání je pravděpodobně důsledkem chybějícího presystémového metabolismu (první průchod játry).

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči vyskytuje ve stopovém množství; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace po aplikaci transdermální náplasti. Po podání perorálního ^{14}C -rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90 %) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí.

Starší populace

Věk neměl vliv na expozici rivastigminu u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených transdermálními náplastmi rivastigminu.

Porucha funkce jater

Studie s transdermálními náplastmi rivastigminu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Po perorálním podávání rivastigminu ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin

Studie s transdermálními náplastmi rivastigminu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Po perorálním podávání rivastigminu byly $C_{\max}$ a AUC rivastigminu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin však nedošlo ke změnám $C_{\max}$ a AUC rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie hodnotící toxicitu po opakované perorální a topické dávce u potkanů, myší, králíků, psů a malých prasat odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů bylo perorální a topické dávkování ve studiích na zvířatech omezené.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutagenně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4 krát vyšší, než je očekávaná klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní.

Ve studiích s perorálním nebo topickým podáváním myším a ve studii s perorálním podáváním potkanů nebyly zjištěny žádné známky kancerogenity v maximální tolerované dávce. Expozice rivastigminu a jeho metabolitům odpovídala přibližně expozici nejvyšší dávkou rivastigminu ve formě tobolek a transdermálních náplastí u člověka.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu. Specifické kožní studie u březích samic nebyly provedeny.

Transdermální náplasti s rivastigminem nebyly fototoxické. V některých dalších studiích dermální toxicity byly pozorovány mírně dráždivé účinky na kůži laboratorních zvířat. To může u pacientů znamenat, že transdermální náplasti vyvolají mírný erytém. Ve studiích primárního podráždění očí při podávání králíkům vyvolal rivastigmin zčervenání a otok spojivky, zákal rohovky a miózu, které přetrvávaly po dobu 7 dnů. Proto by se měl pacient/ošetřovatel po manipulaci s náplastí vyvarovat kontaktu s očima (viz bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Krycí vrstva:

- Polyester a ethyl-vinyl-acetát

Adhezivní vrstva s léčivou látkou (matrice):

- Adhezivní akrylátový kopolymer

- Isopropyl-myristát

Ochranná fólie:

- Polyester

6.2 Inkompatibility

K zamezení interference s adhezivními vlastnostmi transdermální náplasti by neměly být v oblasti kůže, kde je přípravek aplikován, použity žádné krémy, pleťová mléka nebo zásypy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zatavený sáček je vyrobený z vícevrstevného materiálu papír/hliník/laminovaný akrylonitril-metakrylátový kopolymer. Jeden sáček obsahuje jednu transdermální náplast.

Dostupné balení obsahuje 7, 30, 60 a 90 sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Použité transdermální náplasti se přeloží napůl, adhezivní stranou dovnitř, vrátí do původního sáčku a bezpečně zlikvidují, aby byly mimo dosah a dohled dětí. Použité nebo nepoužité transdermální náplasti musí být zlikvidovány podle místních požadavků nebo vráceny do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

V době udělení rozhodnutí o registraci není pro tento léčivý přípravek požadováno předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci však pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek předkládá, pokud je léčivý přípravek uveden v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP se předkládá:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že po dohodě a schválení příslušnou státní autoritou v každém členském státě, kde je přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. prodáván, při uvedení na trh a po dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu, bude lékařům, u kterých se očekává, že budou předepisovat přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd., předán informační balíček obsahující následující položky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Karta pacienta
- Pokyny pro pacienty a ošetřovatele o použití karty pacienta

Karta pacienta by měla obsahovat následující důležité informace:

- Odstraňte předchozí náplast před nanesením JEDNÉ nové transdermální náplasti.
- Naneste pouze jednu transdermální náplast denně.
- Náplast nestříhejte na kusy.
- Náplast silně přitlačte na kůži dlaní ruky po dobu nejméně 30 sekund.
- Jak používat kartu pacienta, abyste si pamatovali aplikaci náplasti a její odstranění.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermální náplast
rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 4,15 cm² obsahuje rivastigminum 7,17 mg, ze které se uvolní 4,6 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také polyester, ethyl-vinyl-acetát, adhezivní akrylátový kopolymer a isopropyl-myristát.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 transdermálních náplastí
30 transdermálních náplastí
60 transdermálních náplastí
90 transdermálních náplastí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Transdermální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermální náplast
rivastigminum
Transdermální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 transdermální náplast v sáčku

6. JINÉ

Naneste pouze jednu transdermální náplast denně. Odstraňte předchozí náplast před nanesením JEDNÉ nové transdermální náplasti.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermální náplast
rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 8,3 cm² obsahuje rivastigminum 14,33 mg, ze které se uvolní 9,5 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také polyester, ethyl-vinyl-acetát, adhezivní akrylátový kopolymér, isopropyl-myristát.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 transdermálních náplastí
30 transdermálních náplastí
60 transdermálních náplastí
90 transdermálních náplastí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Transdermální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermální náplast
rivastigminum
Transdermální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 transdermální náplast v sáčku

6. JINÉ

Naneste pouze jednu transdermální náplast denně. Odstraňte předchozí náplast před nanesením JEDNÉ nové transdermální náplasti.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermální náplast
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermální náplast
rivastigminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. používat
3. Jak se přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je rivastigmin.

Rivastigmin patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí odumírají některé nervové buňky v mozku, což vede ke snížení hladiny neurotransmiteru acetylcholinu (látky, která umožňuje vzájemnou komunikaci mezi nervovými buňkami). Rivastigmin působí tak, že blokuje enzymy, které odbourávají acetylcholin: acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu. Blokováním těchto enzymů zvyšuje Rivastigmin 3M Health Care Ltd. hladinu acetylcholinu v mozku a tím pomáhá zmírnit příznaky Alzheimerovy choroby.

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se používá k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí, což je progresivní mozkové onemocnění, které postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. používat

Nepoužívejte přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- jestliže jste alergický(á) na rivastigmin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) alergickou reakci na podobný druh léčiva (deriváty karbamátu).
- jestliže se u Vás vyskytla kožní reakce rozšířená i za hranici náplasti, jestliže se jedná o intenzivnější místní reakci (jako jsou puchýřky, zvětšující se kožní zánět, otok) a jestliže se to nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti si neaplikujte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se poraďte se svým lékařem

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nepravidelnou srdeční akci.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) obtíže při močení.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest.
- jestliže trpíte třesem.
- jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost.
- jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin).
- jestliže máte poruchu funkce ledvin.

Pokud se Vás cokoli z toho týká, Váš lékař Vás musí v průběhu léčby pozorně kontrolovat.

Pokud si po několik dnů nenalepíte náplast, neaplikujte další náplast dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Použití u dětí a dospívajících

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

Další léčivé přípravky a Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Může dojít k vzájemnému působení přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a anticholinergních léků, z nichž některé se užívají na zmírnění žaludečních křečí nebo spasmů (např. dicyklomin), k léčbě Parkinsonovy choroby (např. amantadin) nebo k prevenci nevolnosti při cestování (např. difenhydramin, skopolamin nebo meklozin).

Pokud během používání přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte lékaře o tom, že je používáte, protože mohou během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Jestliže jste těhotná, je třeba posoudit prospěch léčby přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd., transdermální náplasti oproti možným účinkům na Vaše nenarozené dítě. Rivastigmin 3M Health Care Ltd. by se neměl během těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné.

Během léčby přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti byste neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Váš lékař Vám řekne, zdali s Vaším onemocněním můžete bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplasti může způsobit mdloby nebo těžkou zmatenost. Pokud se cítíte na omdlení nebo jste dezorientovaný(á), neříd'te dopravní prostředek, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte jiné činnosti vyžadující Vaši pozornost.

3. Jak se přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. používá

Vždy používejte tento přípravek přesně dle pokynů v této příbalové informaci a podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

DŮLEŽITÉ:

- **Odstraňte předchozí náplast před nalepením JEDNÉ nové náplasti.**
- **Nalepte pouze jednu náplast denně.**
- **Náplast nestříhejte na kusy.**
- **Náplast na kůži silně přitlačte dlaní ruky po dobu nejméně 30 sekund.**

Jak se zahajuje léčba

Lékař Vám řekne, která transdermální náplast přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je pro Vás nejvhodnější.

- Léčba se obvykle zahajuje náplastí Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Doporučená denní dávka je Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h. Pokud je dobře snášena, může Váš ošetřující lékař dávku zvýšit na 13,3 mg/24 h (tato síla není v současné době k dispozici od společnosti 3M, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci).
- Nalepte si vždy jen jednu náplast Rivastigmin 3M Health Care Ltd., kterou po 24 hodinách nahradíte novou náplastí.

V průběhu léčby Vám Váš lékař může upravit dávkování tak, aby vyhovovalo Vaším individuálním potřebám.

Pokud si v průběhu tří dní náplast nenalepíte, neaplikujte další náplast předtím, než si promluvíte se svým lékařem. Pokud léčba není přerušena na více než tři dny, může být léčba transdermálními náplastmi obnovena ve stejné dávce. V opačném případě Váš lékař začne léčbu znovu přípravkem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

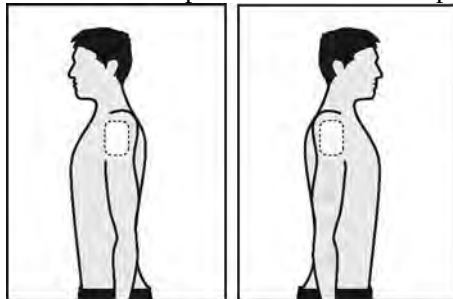
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se může používat s jídlem, pitím a alkoholem.

Kam se přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplast aplikuje

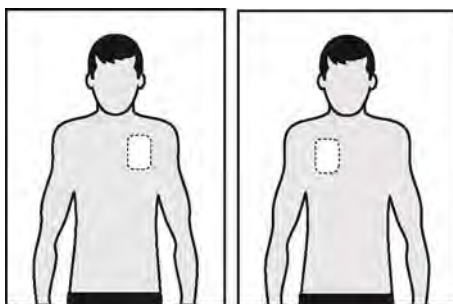
- Před nalepením náplasti se ujistěte, že je kůže čistá, suchá a bez chlupů, zbavená pudru, oleje, pleťového mléka nebo krému, což by mohlo bránit tomu, aby se náplast správně přilepila na kůži, že je bez poranění, vyrážek a/nebo podráždění.
- **Před nalepením nové náplasti opatrně sejměte jakoukoli stávající náplast.** Více náplastí na těle by Vás mohlo vystavit nadměrnému množství léku, což by mohlo být nebezpečné.
- Aplikujte **pouze JEDNU** náplast denně **POUZE na JEDNO** z následujících míst, jak je ukázáno na obrázku.
-

Každých 24 hodin vyměňte předchozí náplast za JEDNU novou náplast POUZE na JEDNO z následujících míst.

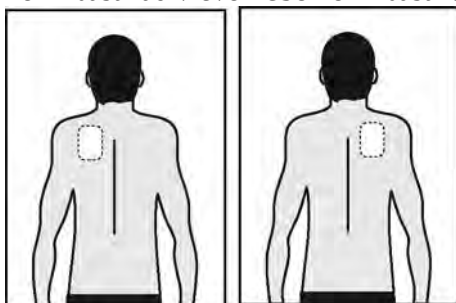
horní část levé paže **nebo** horní část pravé paže



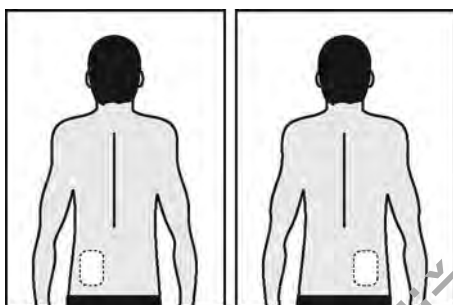
horní část hrudníku vlevo **nebo** horní část hrudníku vpravo (**nelepte na prsa**)



horní část zad vlevo **nebo** horní část zad vpravo



dolní část zad vlevo **nebo** dolní část zad vpravo



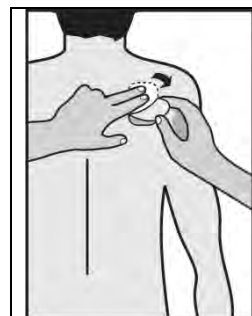
Při výměně náplasti musíte nejdříve odstranit náplast z předchozího dne a poté aplikujte novou náplast pokaždé na jiné místo na kůži (např. jeden den na pravou stranu těla, pak druhý den na levou stranu, nebo jeden den na horní část těla, a potom druhý den na dolní část). Nelepte novou náplast podruhé na stejné místo na kůži v průběhu 14 dnů.

Jak se přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermální náplast aplikuje

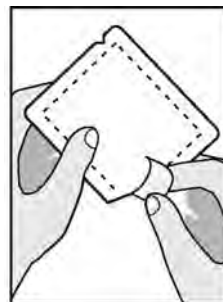
Náplasti Rivastigmin 3M Health Care Ltd. jsou transparentní až průsvitné, plastové náplasti, které se lepí na kůži. Každá náplast je zatavena v sáčku, který ji chrání, dokud není náplast použita. Neotvírejte sáček a nevyjímejte náplast do doby těsně před použitím.

Opatrně odstraňte stávající náplast, než nanesete jednu novou náplast.

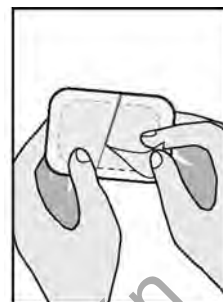
Pro pacienty začínající léčbu poprvé nebo pro pacienty začínající znovu léčbu náplastmi Rivastigmin 3M Health Care Ltd., začněte prosím až s následujícím obrázkem.



- Každá náplast je zatavená v ochranném sáčku. Měl(a) byste otevřít sáček pouze tehdy, pokud jste připraven(a) náplast nalepit. Roztrhněte sáček v označeném místě a náplast vyjměte ze sáčku. Sáček může být roztržen a otevřen na dvou místech.



- Ochranná vrstva kryje lepicí stranu náplasti. Odstraňte jednu polovinu ochranné vrstvy, ale prsty se lepicí strany náplasti nedotýkejte.



- Přiložte lepicí stranu náplasti na horní nebo dolní část zad, horní část paže nebo hrudník, a pak odstraňte druhou polovinu ochranné vrstvy.



- Potom dlaní ruky silně přitlačte náplast na kůži po dobu minimálně 30 sekund, aby přilnula pevně i na okrajích.

Pokud Vám to pomůže, zapište si na náplast den její aplikace tenkým kuličkovým perem.



Náplast má být nalepena nepřetržitě až do doby, kdy ji nahradíte novou náplastí. Když si aplikujete novou náplast, můžete vyzkoušet různá místa na těle, která jsou Vám nejpohodlnější a kde se nebude oblečení otírat o náplast.

Jak se transdermální náplast Rivastigmin 3M Health Care Ltd. odstraňuje

Jemně zatáhněte za okraj náplasti a odstraňte ji pomalu z kůže. V případě, že Vám na kůži zbude zbytek lepidla, opatrně namočte místo teplou vodou a jemným mýdlem nebo dětským olejem a lepidlo odstraňte. Alkohol nebo jiná rozpouštědla (odlakovač na nehty nebo další rozpouštědla) nepoužívejte.

Po odstranění náplasti byste si měl(a) umýt ruce mýdlem a vodou. V případě kontaktu s očima nebo pokud jsou oči zarudlé po manipulaci s náplastí, okamžitě důkladně vypláchněte oči vodou a v případě, že příznaky nezmizí, vyhledejte lékařskou pomoc.

Můžete mít nalepenou transdermální náplast Rivastigmin 3M Health Care Ltd. při koupání, plavání nebo opalování?

- Koupání, plavání nebo sprchování nemá vliv na nalepenou náplast. Nicméně se ujistěte, že se náplast během těchto činností neuvolnila.

- Nevystavujte náplast žádným vnějším zdrojům tepla (např. nadměrnému slunečnímu záření, v sauně, soláriu) po delší dobu.

Co dělat, když se náplast odlepí

Jestliže se náplast odlepí, nalepte si novou náplast na zbytek dne, a potom ji odstraňte následující den ve stejnou dobu jako obvykle.

Kdy a na jak dlouho dobu si aplikovat transdermální náplast Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- Aby byla léčba prospěšná, musíte si lepit náplasti každý den, pokud možno ve stejnou dobu.
- Nalepte si vždy jen jednu náplast Rivastigmin 3M Health Care Ltd., kterou po 24 hodinách nahradíte novou náplastí.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd., než jste měl(a)

Jestliže si omylem nalepíte víc než jednu náplast, odstraňte všechny náplasti z kůže a svého lékaře informujte o tom, co se stalo. Můžete potřebovat lékařskou pomoc. U některých lidí, kteří si omylem nalepili více náplastí přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd., se vyskytla nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, měli průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Také se může objevit pomalý tlukot srdce a mdloby.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Jakmile zjistíte, že jste si zapomněl(a) náplast nalepit, ihned to udělejte. Další náplast si aplikujte v obvyklém čase dalšího dne. Nenalepujte si dvě náplasti, abyste nahradil(a) tu, na kterou jste zapomněl(a).

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Jestliže jste přestal(a) používat náplast, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení používání tohoto léku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou postupně vymizí, až si Vaše tělo na lék zvykne.

Odstraňte náplast a ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které mohou být závažné:

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Ztráta chuti k jídlu
- Závrať
- Pocit rozrušení nebo ospalosti
- Inkontinence moči (neschopnost udržet moč)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- Problémy se srdečním tepem jako je pomalý tlukot srdce
- Vidění věcí, které nejsou skutečné (halucinace)
- Žaludeční vřed
- Dehydratace (přílišná ztráta tekutin)
- Hyperaktivita (vysoká úroveň aktivity, neklid)
- Agresivita

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob)

- Pády

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob)

- Ztuhlé paže nebo nohy
- Třes rukou

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- Alergické reakce v místě aplikace náplasti, jako puchýře nebo zanícená kůže
- Zhoršení Parkinsonovy choroby – jako třes, ztuhlost, šouravá chůze
- Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností (pocitem na zvracení) a zvracením
- Zrychlený nebo nepravidelný tep
- Vysoký krevní tlak
- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevysvětlitelný pocit na zvracení, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
- Změny testů jaterních funkcí
- Pocit neklidu

Odstraňte náplast a ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli ze jmenovaných nežádoucích účinků.

Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při užívání tobolek nebo perorálního roztoku přípravku Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a které by se mohly také vyskytnout při používání náplasti:

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Nadměrné slinění
- Nechutenství
- Pocit neklidu
- Celkový pocit nemoci
- Třes nebo pocit zmatenosti
- Zvýšené pocení

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- Nepravidelná srdeční činnost (např. zrychlený tep)
- Poruchy spánku
- Náhodné pády

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob)

- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Dvanáctníkový vřed
- Bolest na hrudi – může být způsobená dočasným zúžením srdečních cév

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob)

- Vysoký krevní tlak
- Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností (pocitem na zvracení) a zvracením
- Krvácení do střev – projevuje se krví ve stolici nebo při zvracení
- Vidění věcí, které ve skutečnosti nejsou (halucinace)
- U některých pacientů trpících prudkým zvracením došlo k protržení jícnu (část trávicí trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního**

systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a sáčku za „Použitelné do:/EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte náplast, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace.
- Po odstranění náplasti ji přeložte napůl lepicími stranami k sobě a stiskněte. Vraťte použitou náplast zpět do původního obalu a zlikvidujte tak, aby s ní nepřišly děti do kontaktu. Nedotýkejte se prsty očí, umyjte si ruce mýdlem a vodou poté, co náplast odstraníte. Jestliže je ve Vašem městě či obci běžný domovní odpad svážen do spalovny, můžete náplast vyhodit do domácího odpadu. Jinak vraťte použité náplasti do lékárny, pokud možno v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. obsahuje

- Léčivou látkou je rivastigminum.
 - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermální náplast: Z jedné náplasti se během 24 hodin uvolňuje rivastigminum 4,6 mg. Jedna náplast o velikosti 4,15 cm² obsahuje rivastigminum 7,17 mg.
 - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermální náplast: Z jedné náplasti se během 24 hodin uvolňuje rivastigminum 9,5 mg. Jedna náplast o velikosti 8,3 cm² obsahuje rivastigminum 14,33 mg.
- Pomocnými látkami jsou: polyester, ethyl-vinyl-acetát, adhezivní akrylátový kopolymer a isopropyl-myristát.

Jak přípravek Rivastigmin 3M Health Care Ltd. vypadá a co obsahuje toto balení

Obdélníkové náplasti se zaoblenými rohy o velikosti asi 2,5 cm x 1,8 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermální náplast) nebo 3,5 cm x 2,6 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermální náplast).

Každá transdermální náplast se skládá ze tří vrstev: z krycí vrstvy, adhezivní vrstvy s léčivou látkou a transparentní ochranné krycí vrstvy. Krycí vrstva je transparentní až průsvitná, s označením "R5" (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermální náplast) nebo "R10" (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermální náplast)

Každá transdermální náplast je zatavena v sáčku. Náplasti jsou dostupné v baleních obsahujících 7, 30, 60 a 90 náplastí. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Výrobce

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován