

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο απελευθερώνει 4,6 mg rivastigmine ανά 24 ώρες. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο των 4,15 cm² περιέχει 7,17 mg rivastigmine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαδερμικό έμπλαστρο

Έμπλαστρα ορθογώνιου σχήματος, μεγέθους περίπου 2,5 cm επί 1,8 cm με στρογγυλεμένες γωνίες. Κάθε έμπλαστρο αποτελείται από συνδυασμό ενός αφαιρούμενου, διαφανούς, αποσπώμενου στρώματος απελευθέρωσης, ενός λειτουργικού στρώματος τύπου μήτρας που περιέχει το φάρμακο, και ενός εξωτερικού υποστηρικτικού στρώματος. Το υποστηρικτικό στρώμα είναι διαφανές έως ημιδιαφανές, με την επισήμανση "R5" σε επαναλαμβανόμενο μοτίβο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της άνοιας Alzheimer. Η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Όπως με κάθε θεραπεία για ασθενείς με άνοια, η χορήγηση θεραπείας με rivastigmine θα πρέπει να αρχίζει μόνο εφ' όσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμάκου από αυτόν.

Δοσολογία

Διαδερμικό έμπλαστρο	Ρυθμός αποδέσμευσης Rivastigmine in vivo ανά 24h
Rivastigmine. 4,6 mg/24h	4,6 mg
Rivastigmine. 9,5mg/24h	9,5 mg
Rivastigmine. 13,3 mg/24h*	13,3 mg

* Η άδεια κυκλοφορίας για το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13.3 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο δεν είναι διαθέσιμη, αυτή η περιεκτικότητα μπορεί παρά να είναι διαθέσιμη από

άλλους κατόχους άδειας κυκλοφορίας.

Εναρκτήρια δοσολογία

Η έναρξη της θεραπείας γίνεται με 4,6 mg/24 h.

Δοσολογία συντήρησης

Αν η δοσολογία αυτή γίνει καλά ανεκτή ύστερα από τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες θεραπείας σύμφωνα με τον θεράποντα ιατρό, η δοσολογία των 4.6 mg/24h πρέπει να αυξηθεί σε 9,5 mg/24 την συνιστώμενη αποτελεσματική δοσολογία, η οποία μπορεί να συνεχισθεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή.

Αύξηση της δοσολογίας

Η συνιστώμενη καθημερινή δοσολογία είναι 9,5mg/24h η οποία πρέπει να συνεχισθεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή.

Αν είναι καλά ανεκτή και μόνο μετά από τουλάχιστον έξι μήνες θεραπείας σε 9,5 mg/24 h, ο θεράπων ιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο αύξησης της δοσολογίας σε 13,3 mg/24 h σε ασθενείς που έχουν δείξει μια σημαντική γνωστική επιδείνωση (π.χ. μείωση του MMSE) και / ή λειτουργική έκπτωση (με βάση την κρίση του γιατρού), παρόλο την συνιστώμενη ημερήσια αποτελεσματική δοσολογία των 9,5 mg/24 h (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το κλινικό όφελος της rivastigmine πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν εφόσον η θεραπευτική επίδραση στην ιδανική δοσολογία δεν τεκμηριώνεται πλέον.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν εμφανισθούν γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, έως ότου αυτές υποχωρήσουν. Η θεραπεία με διαδερμικό έμπλαστρο μπορεί να συνεχισθεί στην ίδια δοσολογία, εάν η διακοπή δεν έγινε για περισσότερο από τρεις ημέρες. Διαφορετικά, η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει με 4,6 mg/24 h.

Αλλαγή από κάψουλες ή πόσιμο διάλυμα σε διαδερμικά έμπλαστρα

Με βάση συγκρίσιμη έκθεση ανάμεσα σε από του στόματος και διαδερμική Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (βλ. παράγρ. 5.2), ασθενείς σε θεραπεία με rivastigmine κάψακια ή πόσιμο διάλυμα μπορούν να κάνουν αλλαγή σε Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικά έμπλαστρα ως ακολούθως:

- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 3 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 6 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε σταθερή και καλά ανεκτή δοσολογία 9 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h. Εάν η από του στόματος δοσολογία των 9 mg/ημέρα δεν υπήρξε σταθερή και καλά ανεκτή, συνιστάται η αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 12 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h.

Μετά την αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h, και εφόσον αυτά είναι καλώς ανεκτά μετά από τουλάχιστον θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων, η δοσολογία των 4,6 mg/24 h πρέπει να αυξηθεί σε 9,5 mg/24 h, που είναι και η συνιστάμενη αποτελεσματική δοσολογία.

Συνιστάται να τοποθετηθεί το πρώτο διαδερμικό έμπλαστρο την ημέρα μετά την τελευταία από του στόματος δοσολογία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Rivastigmine 3M Health Care Ltd. στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer.

Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg: Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τον προσδιορισμό της άνω από τη συνιστώμενη δοσολογία των 9,5 mg/24 h σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να είναι περισσότερο πιθανή η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω αυξημένης έκθεσης σε αυτό τον πληθυσμό όπως παρατηρείται με τις από του στόματος μορφές, θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δοσολογίας ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω αυξημένης έκθεσης σε αυτό τον πληθυσμό όπως παρατηρείται με τις από του στόματος μορφές, θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δοσολογίας ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine πρέπει να εφαρμόζονται μια φορά ημερησίως, σε καθαρό, ξηρό, χωρίς τρίχωμα, ανέπαφο, υγιές δέρμα στην άνω ή κάτω ράχη, στον άνω βραχίονα, στον άνω ή κάτω θώρακα, σε μέρος το οποίο δεν θα υπάρξει τριβή με εφαρμοστά ενδύματα. Δεν συνιστάται να τοποθετηθεί το διαδερμικό έμπλαστρο στον μηρό ή την κοιλιακή χώρα λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας της rivastigmine που παρατηρείται όταν το διαδερμικό έμπλαστρο τοποθετείται σε αυτές τις περιοχές του σώματος.

Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν πρέπει να τοποθετείται σε δέρμα που είναι ερυθρό, ερεθισμένο ή πληγωμένο. Επανατοποθέτηση στην ίδια ακριβώς περιοχή του δέρματος εντός 14 ημερών πρέπει να αποφεύγεται για να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος ερεθισμού του δέρματος.

Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να λάβουν τις κατάλληλες πληροφορίες όσον αφορά την εφαρμογή:

Το έμπλαστρο της προηγούμενης ημέρας πρέπει να αφαιρείται πριν την εφαρμογή ενός καινούριου καθημερινά (βλ. παράγραφο 4.9).

Το διαδερμικό έμπλαστρο πρέπει να αντικαθίσταται από ένα καινούργιο μετά από 24 ώρες. Μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο ένα διαδερμικό έμπλαστρο κάθε φορά (βλ. παράγραφο 4.9).

Το έμπλαστρο πρέπει να κρατηθεί πιεσμένο σταθερά προς τα κάτω για τουλάχιστον

30 δευτερόλεπτα χρησιμοποιώντας την παλάμη του χεριού, μέχρι οι άκρες να προσκολληθούν καλά.

Εάν το έμπλαστρο αποκολληθεί, πρέπει να εφαρμοσθεί ένα καινούριο για το υπόλοιπο της ημέρας, και έπειτα να αντικατασταθεί την ίδια ώρα ως συνήθως την επόμενη ημέρα.

Το έμπλαστρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνθήκες καθημερινότητας, συμπεριλαμβανομένων μπάνιου και σε ζεστό καιρό.

Το έμπλαστρο δεν πρέπει να εκτίθεται σε οποιεσδήποτε εξωτερικές πηγές θερμότητας (π.χ. υπερβολική ηλιακή ακτινοβολία, ατμόλουτρα, συσκευές τεχνητού μαυρίσματος) για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν πρέπει να τεμαχίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην δραστική ουσία rivastigmine, σε άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενο ιστορικό αντιδράσεων της θέσης εφαρμογής καταδεικνύοντας πιθανή αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων αυξάνει γενικά με τις μεγαλύτερες δόσεις, ειδικότερα σε αλλαγή δοσολογίας. Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για τρεις μέρες η επανέναρξη θα πρέπει να γίνεται με 4,6 mg/24 h.

Λανθασμένη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και λάθη στην δοσολογία τα οποία οδηγούν σε υπερδοσολογία

Λανθασμένη χρήση του προϊόντος και λάθη στην δοσολογία του rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα είχαν σαν αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάποιες περιπτώσεις χρειάστηκε η παραμονή στο νοσοκομείο, και σπάνια οδήγησαν στον θάνατο (βλ. παράγραφο 4.9). Οι περισσότερες περιπτώσεις λανθασμένης χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και λαθών στην δοσολογία αφορούσαν περιστατικά όπου δεν είχε αφαιρεθεί το έμπλαστρο για να εφαρμοσθεί ένα καινούριο και χρησιμοποιούνταν πολλαπλά έμπλαστρα ταυτόχρονα. Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να λάβουν τις σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την εφαρμογή Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό έμπλαστρο (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια είναι δοσεξαρτώμενες, και μπορεί να εμφανισθούν κατά την έναρξη της θεραπείας ή/ και κατά την αύξηση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα αφυδάτωσης από παρατεταμένο έμετο ή διάρροια μπορούν να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δοσολογίας ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές συνέπειες.

Απώλεια Βάρους

Ασθενείς με την νόσο του Alzheimer μπορεί να χάσουν βάρος ενώ λαμβάνουν αναστολείς

χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της rivastigmine. Το βάρος του ασθενούς πρέπει να ρυθμίζεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd..

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απαιτείται προσοχή όταν τα διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. συνταγογραφούνται:

- σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός) (βλ. παράγραφο 4.8).
- σε ασθενείς με ενεργά γαστρικά έλκη ή έλκη του δωδεκαδάκτυλου ή ασθενείς που εμφανίζουν προδιάθεση σε τέτοια νοσήματα γιατί η rivastigmine ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένες εκκρίσεις γαστρικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8).
- σε ασθενείς με προδιάθεση απόφραξης των ουροφόρων οδών και επιληπτικών κρίσεων, γιατί οι χολινομιμητικές ενώσεις ενδέχεται να επαγάγουν ή να επιδεινώσουν αυτά τα νοσήματα.
- σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου.

Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής

Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής μπορεί να εμφανιστούν με έμπλαστρα rivastigmine και είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας έντασης. Θα πρέπει να δίνονται οι κατάλληλες οδηγίες στους ασθενείς και τους φροντιστές.

Αυτές οι αντιδράσεις δεν αποτελούν από μόνες τους ένδειξη ευαισθητοποίησης. Όμως, η χρήση εμπλάστρου rivastigmine μπορεί να οδηγήσει σε αλλεργική δερματίτιδα από επαφή.

Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής εξαπλώνονται πέρα από το μέγεθος του εμπλάστρου, σε περίπτωση σημείων πιο έντονης τοπικής αντίδρασης (π.χ. αυξανόμενο ερύθημα, οίδημα, βλατίδες, φυσαλίδες) και σε περίπτωση που τα συμπτώματα δεν βελτιώνονται σημαντικά εντός 48 ωρών μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου, θα πρέπει να θεωρηθεί πιθανή η αλλεργική δερματίτιδα από επαφή. Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής που υποδηλώνουν αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine και οι οποίοι εξακολουθούν να χρειάζονται θεραπεία με rivastigmine θα πρέπει να μεταβούν σε από του στόματος θεραπεία με rivastigmine μόνο μετά από μια αρνητική δοκιμασία αλλεργίας και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Είναι πιθανόν μερικοί ασθενείς ευαισθητοποιημένοι στην rivastigmine μετά από έκθεση σε έμπλαστρο rivastigmine να μην μπορούν να λάβουν rivastigmine σε οποιαδήποτε μορφή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία για ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισαν γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την χορήγηση rivastigmine, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (από του στόματος, διαδερμικά). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η rivastigmine μπορεί να επιδεινώσει ή να προκαλέσει τα εξωπυραμидικά συμπτώματα.

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό διαδερμικών εμφλάστρων Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (βλ. παράγραφο 5.3). Μετά την αφαίρεση του εμφλάστρου, πρέπει να πλένονται τα χέρια με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια ή εάν τα μάτια γίνουν κόκκινα μετά τον χειρισμό του εμφλάστρου, ξεπλύνετε αμέσως με μπόλικο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν.

Ειδικοί πληθυσμοί:

- Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και έχουν περισσότερες πιθανότητες διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2.). Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση και έλεγχος για ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αυξημένη ναυτία και έμετος) και να αξιολογηθεί η πιθανότητα μείωσης της δοσολογίας συντήρησης σε διαδερμικό εμφλάστρο 4,6 mg/24 h εάν εμφανιστούν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ηπατική ανεπάρκεια: Ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Αξιολογήστε την πιθανότητα χρήσης του διαδερμικού εμφλάστρου 4,6 mg/24 h τόσο σαν δοσολογία έναρξης όσο και σαν **μέγιστη** δοσολογία στους ασθενείς αυτούς.
- Νεφρική ανεπάρκεια: Ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Αξιολογήστε την πιθανότητα χρήσης του διαδερμικού εμφλάστρου 4,6 mg/24 h τόσο σαν δοσολογία έναρξης όσο και σαν **μέγιστη** δοσολογία στους ασθενείς αυτούς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπιδράσεων με τα διαδερμικά εμφλάστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd..

Ως αναστολέας χολινεστεράσης, η rivastigmine ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση των μυοχαλαρωτικών τύπου σουκινυλοχολίνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Συνιστάται προσοχή στην επιλογή των αναισθητικών παραγόντων. Πιθανή προσαρμογή της δοσολογίας ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξετασθούν εάν χρειάζεται.

Εξ αιτίας των φαρμακοδυναμικών της ενεργειών, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της από του στόματος rivastigmine και διγοξίνης, βαρφαρίνης, διαζεπάμης ή φλουοξετίνης σε μελέτες που έγιναν με υγιείς εθελοντές. Η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που προκαλείται από τη βαρφαρίνη δεν επηρεάζεται από την από του στόματος χορήγηση rivastigmine. Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιδράσεις στη καρδιακή αγωγιμότητα ύστερα από τη συγχορήγηση διγοξίνης και από του στόματος χορήγηση rivastigmine.

Ταυτόχρονη χορήγηση rivastigmine με κοινώς συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντιόξινα, αντιεμετικά, αντιδιαβητικά, κεντρικά δρώντα αντιυπερτασικά, βήτα-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ινóτροπους παράγοντες, φάρμακα για την στηθάγχη, μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη ουσίες, οιστρογόνα, αναλγητικά, βενζοδιαζεπίνες και αντιϊσταμίνες, δεν συσχετίστηκαν με αλλαγή στην κινητική της rivastigmine ή με αυξημένο κίνδυνο για κλινικά σημαντικά δυσάρεστα αποτελέσματα.

Σύμφωνα με τον μεταβολισμό της, εμφανίζεται απίθανο το ενδεχόμενο μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και η rivastigmine μπορεί να αναστέλλει τον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων, ο οποίος λαμβάνει χώρα με τη μεσολάβηση της βουτυρυλοχολινεστεράσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. Σε μελέτες περιγεννητικής / μεταγεννητικής ανάπτυξης που έγιναν σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη διάρκεια κυοφορίας. Η rivastigmine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Στα ζώα η rivastigmine απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η rivastigmine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι αυτό τον λόγο, οι γυναίκες που λαμβάνουν rivastigmine, δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Σε επίμυες και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η rivastigmine μπορεί να προκαλέσει συγκοπή και παραλήρημα. Συνεπώς, η rivastigmine έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανών ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine, από τον θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής (συνήθως ήπιο έως μέτριο ερύθημα της θέσης εφαρμογής), είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με την χρήση του Rivastigmine. διαδερμικό έμπλαστρο. Οι μετέπειτα συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως περιλαμβανομένων ναυτίας και εμετού.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με το σύστημα οργάνων και την κατηγορία συχνότητας από MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (> 1/100 έως <1/10), όχι συχνές (>1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (>1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε 854 ασθενείς με άνοια

Alzheimer οι οποίοι έκαναν θεραπεία σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστικό κλινικές μελέτες, με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα για διάρκεια 24-48 εβδομάδων και από μετεγκριτικά δεδομένα.

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές Ουρολοίμωξη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές Ανορεξία, μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές Αφυδάτωση

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές Άγχος, κατάθλιψη, παραλήρημα, διέγερση
Όχι συχνές Επιθετικότητα
Μη γνωστές Ψευδαίσθηση, ανησυχία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές Κεφαλαλγία, συγκοπή, ζάλη
Όχι συχνές Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
Πολύ σπάνιες Εξωπυραμιδικά συμπτώματα
Μη γνωστές Επιδείνωση της νόσου του Parkinson, κρίση

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές Βραδυκαρδία
Μη γνωστές Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές Υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος
Όχι συχνές Γαστρικό έλκος
Μη γνωστές Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές Ηπατίτιδα, αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές Εξάνθημα
Μη γνωστές Κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα, κνίδωση, κυστίδια, αλλεργική δερματίτιδα, γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές Ακράτεια ούρων

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές Αντιδράσεις της θέσης της δερματικής εφαρμογής (π.χ. ερύθημα της θέσης εφαρμογής, κνησμός της θέσης εφαρμογής, οίδημα της θέσης εφαρμογής, δερματίτιδα της θέσης εφαρμογής, ερεθισμός της θέσης εφαρμογής), καταστάσεις εξασθένησης (π.χ. κόπωση, εξασθένηση), πυρεξία, σωματικό βάρος μειωμένο
Σπάνιες Πτώση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατά την χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων από 13,3 mg/24 h στην πιο πάνω ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η εμφάνιση αϋπνίας και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν συχνότερη παρά με 13,3 mg/24 h εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας συσχέτισμό της δοσολογίας με το αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά, αυτά τα περιστατικά δεν εμφανίσθηκαν σε ψηλότερη συχνότητα με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3 mg/24 h σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μόνο με rivastigmine καψάκια και πόσιμο διάλυμα και όχι σε κλινικές μελέτες με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα: υπνηλία, αίσθημα κακουχίας, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση αυξημένη (συχνές); δωδεκαδακτυλικά έλκη, στηθάγχη (σπάνιες); αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, (πολύ σπάνιες); και κάποια περιστατικά σοβαρού εμετού είχαν συσχετισθεί με ρήξη του οισοφάγου (μη γνωστές).

Ερεθισμός δέρματος

Σε μία 24-εβδομάδων, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, οι δερματικές αντιδράσεις μετρούνταν σε κάθε επίσκεψη χρησιμοποιώντας μια κλίμακα αξιολόγησης δερματικών ερεθισμών η οποία αξιολογούσε τον βαθμό του ερυθρήματος, οιδήματος, απολέπισης, σχισμών, κνησμού και πόνου/κεντρίσματος/καύσου στην περιοχή εφαρμογής. Το σύμπτωμα το οποίο παρατηρήθηκε πιο συχνά ήταν το ερύθημα το οποίο στην μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών εξαφανιζόταν εντός 24 ωρών. Στη 24 εβδομάδων διπλή-τυφλή μελέτη, τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν πιο συχνά (κλίμακα αξιολόγησης δερματικών ερεθισμών) με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h, ήταν πολύ ελαφρύ (21,8%), ήπιο (12,5%) ή μέτριο (6,5%) ερύθημα, ή πολύ ελαφρύς (11,9%), ήπιος (7,3%) ή μέτριος (5,0%) κνησμός. Τα πιο συχνά σοβαρά συμπτώματα τα οποία παρατηρήθηκαν με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h ήταν κνησμός (1,7%) και ερύθημα (1,1%). Οι περισσότερες δερματικές αντιδράσεις ήταν περιορισμένες στην περιοχή εφαρμογής και οδήγησαν σε τερματισμό σε μόνο 2,4% των ασθενών της ομάδας με θεραπεία με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h.

Σε μια 48 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική μελέτη, τα περιστατικά ερεθισμού του δέρματος λήφθηκαν ως αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από τους ασθενείς ή τα άτομα που τους φροντίζουν. Τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά ερεθισμού του δέρματος κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες της διπλής-τυφλής περιόδου με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3 mg/24 h και Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h, ήταν αντίστοιχα ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής (5,7% έναντι 4,6%) και κνησμός στην περιοχή εφαρμογής (3,6% έναντι 2,8%). Τα ποσοστά μειώθηκαν και στις ομάδες θεραπείας των Rivastigmine διαδερμικών εμπλάστρων 13,3 mg/24 h και των Rivastigmine διαδερμικών εμπλάστρων 9,5 mg/24 h με την πάροδο του χρόνου (>24 εβδομάδες): ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής (0,8% έναντι 1,6%) και κνησμός στην περιοχή εφαρμογής (0,4% έναντι 1,2%) αντίστοιχα. Ο κνησμός στην περιοχή εφαρμογής οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1,1% των ασθενών από κάθε ομάδα θεραπείας κατά τις 48 εβδομάδες συνολικής διπλά-τυφλής φάσης θεραπείας. Οι αντιδράσεις στην περιοχή εφαρμογής ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και βαθμολογήθηκαν ως σοβαρά σε λιγότερο από 2% των ασθενών.

Μια άμεση σύγκριση του ρυθμού των περιστατικών ερεθισμού του δέρματος που αναφέρθηκαν σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί λόγω της διαφοράς στις μεθόδους συλλογής των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν.

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους / κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιοσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας με από του στόματος rivastigmine δεν συνοδεύονταν με κλινικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με rivastigmine. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά ήταν μεταξύ άλλων ναυτία, έμετος και διάρροια, υπέρταση ή παραισθήσεις. Λόγω του γνωστού πνευμονογαστρικού νευρικού αποτελέσματος των αναστολέων της χολινεστεράσης στον καρδιακό παλμό, μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία και/ή συγκοπτική κρίση. Σε μία περίπτωση σημειώθηκε κατάποση 46 mg από του στόματος rivastigmine. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση, ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών. Στην μετεγκριτική εμπειρία έχει αναφερθεί υπερδοσολογία με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σαν συνέπεια λανθασμένης χρήσης/ λανθασμένης δοσολογίας (εφαρμογή πολλαπλών διαδερμικών έμπλαστρων ταυτόχρονα). Τα κυριότερα συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε σχέση με από του στόματος μορφές Rivastigmine.

Θεραπεία

Δεδομένου ότι ο χρόνος ημισείας ζωής της rivastigmine στο πλάσμα είναι περίπου 3,4 ώρες και η διάρκεια αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης είναι περίπου 9 ώρες, σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής υπερδοσολογίας συνιστάται να αφαιρεθούν αμέσως όλα τα διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmine και να μην τοποθετηθεί άλλο διαδερμικό έμπλαστρο για τις επόμενες 24 ώρες. Σε υπερδοσολογία που συνοδεύεται από βαριά ναυτία και έμετο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικών. Συμπτωματική θεραπεία για άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να χορηγείται όπως απαιτείται.

Σε υπέρμετρη υπερδοσολογία μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη. Συνιστάται αρχική δοσολογία 0,03 mg/kg θειικής ατροπίνης σε ενδοφλέβια χορήγηση, ακολουθούμενη από επόμενες δόσεις με βάση την κλινική ανταπόκριση. Η χρήση σκοπολαμίνης ως αντιδότου δεν συνιστάται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός ATC: N060A03

Η rivastigmine είναι ένας αναστολέας της ακετυλο-και βουτυρυλχολινεστεράσης καρβαμικού τύπου, που πιστεύεται ότι διευκολύνει τη χολινεργική νευροδιαβίβαση επιβραδύνοντας την αποικοδόμηση της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από όσους χολινεργικούς νευρώνες διατηρούν τη λειτουργικότητά τους. Έτσι, η rivastigmine ενδέχεται να έχει βελτιωτική δράση σε γνωσιακά ελλείμματα χολινεργικής μεσολάβησης στην άνοια σχετιζόμενη με τη νόσο Alzheimer.

Η rivastigmine αλληλεπιδρά με τα ένζυμα-στόχους της σχηματίζοντας σύμπλοκο ομοιοπολικού δεσμού, με αποτέλεσμα την προσωρινή αδρανοποίηση των ενζύμων. Σε νεαρούς υγιείς ανθρώπους, μία από του στόματος δοσολογία 3 mg μειώνει τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά περίπου 40% εντός των πρώτων 1,5 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστηριότητα του ενζύμου επανέρχεται στα αρχικά της επίπεδα περίπου 9 ώρες μετά την επίτευξη της AChE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την από του στόματος rivastigmine ήταν δοσοεξαρτώμενη έως τα 6 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δοσολογία που έχει δοκιμασθεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλχολινεστεράσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 14 ασθενών με Νόσο Alzheimer με αγωγή με από του στόματος rivastigmine ήταν όμοια με την αναστολή της δράσης της AChE.

Κλινικές μελέτες στην άνοια Alzheimer

Η αποτελεσματικότητα των διαδερμικών εμπλάστρων Rivastigmine σε ασθενείς με άνοια Alzheimer έχει καταδειχθεί σε μια 24 εβδομάδων βασική διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με ανοικτής φάσης επέκταση και σε μια 48 εβδομάδων διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη με ανοικτής φάσης επέκταση και σε μια 48 εβδομάδων διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη.

24-εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10-20. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί με την χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιόδους διαστήματα στη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change, μια πλήρης ολική αξιολόγηση του ασθενούς από τον ιατρό, όπου λαμβάνονται υπόψη στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η ASCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study -Activities of Daily Living, μια αξιολόγηση από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η προσωπική υγιεινή, η λήψη τροφής, το ντύσιμο, οι δουλειές του νοικοκυριού όπως τα ψώνια, η διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, καθώς και η συμμετοχή σε δραστηριότητες που σχετίζονται με την ικανότητα χειρισμού χρημάτων κ.λ.π.). Τα αποτελέσματα των τριών αυτών εργαλείων αυτών κατά τις 24 εβδομάδες, συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2

	Rivastigmine διαδερμικά εμπλάστρα 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmine καψάκια 12 mg / ημέρα N = 256	Εικονικό φάρμακο N = 282
ITT-LOCF πληθυσμός			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	0,005* ¹	0,003* ¹	

ADCS-CGIC Μέση τιμή αναφοράς ± SD p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	(n=248) 3,9 ± 1,20 0,010* ²	(n=253) 3,9 ± 1,25 0,009* ²	(n=278) 4,2 ± 1,26
ADCS-ADL Μέση τιμή αναφοράς ± SD Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	(n=247) 50,1 ± 16,3 -0,1 ± 9,1 0,013* ¹	(n=254) 49,3 ± 15,8 -0,5 ± 9,5 0,039* ¹	(n=281) 49,2 ± 16,0 -2,3 ± 9,4

* p<0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου

ITT: Intent-To-Treat; Πρόθεση για Θεραπεία; LOCF: Last Observation Carried Forward; Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

¹ ANCOVA με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την μέση τιμή αναφοράς ως συµμεταβλητότητα. Αρνητικές αλλαγές ADAS-Cog υποδεικνύουν βελτίωση. Θετικές αλλαγές ADCS-ADL υποδεικνύουν βελτίωση.

² Με βάση την δοκιμασία CMH (δοκιμασία van Elteren) αποκλεισμός χώρας. Τιμές ADCS-CGIC <4 υποδεικνύουν βελτίωση.

Τα κλινικά σημαντικά αποτελέσματα ανταπόκρισης σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Κλινικά σημαντική βελτίωση ορίστηκε a priori ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στην ADAS-Cog, μη επιδείνωση στην ADCS-CGIC και μη επιδείνωση στην ADCS-ADL.

Πίνακας 3

	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση (%)		
	Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmine κάψουλες 12 mg/ημέρα N = 256	Εικονικό φάρμακο N = 282
ITT-LOCF πληθυσμός			
Βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στη ADAS-Cog χωρίς επιδείνωση στη ADCS-CGIC και ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	0,037*	0,004*	

*p<0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου

Όπως υποστηρίζεται από το διαχωριστικό μοντέλο, διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h κατέδειξαν έκθεση ισοδύναμη με αυτή η οποία παρέχεται από μια από του στόματος χορήγηση 12 mg/ημέρα.

48 εβδομάδων συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη είχαν μια αρχική βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10-24. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των διαδερμικών εμπλάστρων 13,3 mg/24 h σε σχέση με τα διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h κατά τη διάρκεια μιας 48 εβδομάδων διπλής-τυφλής θεραπευτικής φάσης σε ασθενείς με νόσο Alzheimer που παρουσίασαν λειτουργική και γνωστική

έκπτωση μετά από μια αρχική ανοικτή θεραπευτική φάση 24-48 εβδομάδων ενόσω λάμβαναν μια δοσολογία συντήρησης με διαδερμικό έμπλαστρο των 9,5 mg/24 h. Η λειτουργική έκπτωση εκτιμήθηκε από τον ερευνητή και η γνωστική έκπτωση καθορίστηκε ως μια μείωση της βαθμολογίας MMSE κατά >2 βαθμούς από την προηγούμενη επίσκεψη ή >3 βαθμούς από την αρχική. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί με την χρήση των ADAS-Cog Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας, και ADCS-IADL Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) που αξιολογεί καθοριστικής σημασίας δραστηριότητες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τη διαχείριση χρημάτων, προετοιμασία γεύματος, ψώνια, διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, ικανότητα να παραμείνει χωρίς επίβλεψη. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών εργαλείων αξιολόγησης κατά τις 48 εβδομάδες, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4

Πληθυσμός/Επίσκεψη		Rivastigmine 13,3mg/24h N = 265		Rivastigmine 9,5mg/24h N = 271		Rivastigmine 13,3mg/24h		Rivastigmine 9,5mg/24h	
		n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή	DLS M	95% CI	p-value	
ADAS-Cog									
LOCF	Αρχική	264	34,4	268	34,9				
	ΔΤ-εβδομάδα 48	264	38,5	268	39,7				
	Αλλαγή	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Αρχική	265	27,5	271	25,8				
	Εβδομάδα 48	265	23,1	271	19,6				
	Αλλαγή	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – διάστημα εμπιστοσύνης.

DLSM – διαφορά στη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

LOCF – Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

ADAS-cog τιμές: Μια αρνητική διαφορά στην DLSM υποδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση στο Rivastigmine 13,3mg/24h σε σύγκριση με το Rivastigmine.

ADCS-IADL τιμές: Μια θετική διαφορά στην DLSM υποδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση στο Rivastigmine 13,3mg/24h σε σύγκριση με το Rivastigmine 9,5mg/24h.

N είναι ο αριθμός των ασθενών με μια αρχική αξιολόγηση (τελευταία αξιολόγηση κατά την αρχική ανοικτή φάση) και με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση μετά την αρχική (για το LOCF).

Το DLSM, 95% CI και p-value βασίζονται σε ένα μοντέλο ANCOVA (analysis of covariance) προσαρμοσμένο στη χώρα και την αρχική βαθμολογία ADAS-cog.

* p<0,05

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rivastigmine σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της άνοιας Alzheimer (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της rivastigmine από τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα είναι αργή. Μετά την πρώτη δοσολογία, η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι δυνατό να εντοπισθεί μετά από 0,5-1 ώρα. Η C_{max} επιτυγχάνεται μετά από 10-16 ώρες. Μετά την μέγιστη συγκέντρωση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρουσιάζουν αργή μείωση για το υπόλοιπο των 24 ωρών μετά την εφαρμογή. Με πολλαπλές δόσεις (όπως στην σταθερή φάση), προτού το προηγούμενο διαδερμικό έμπλαστρο αντικατασταθεί με ένα καινούριο, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αρχικά μειώνονται για περίπου 40 λεπτά κατά μέσο όρο, μέχρι η απορρόφηση από το καινούριο διαδερμικό έμπλαστρο γίνει πιο γρήγορη από την απέκκριση, και τα επίπεδα πλάσματος αρχίζουν να ανεβαίνουν ξανά, για να φτάσουν μια νέα μέγιστη συγκέντρωση στις περίπου 8 ώρες. Στην σταθερή φάση, τα επίπεδα ύφεσης είναι περίπου στο 50% των μέγιστων επιπέδων, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση, όπου οι συγκεντρώσεις πέφτουν σχεδόν στο μηδέν μεταξύ των δόσεων. Αν και λιγότερο εμφανές παρά στις από του στόματος μορφές, η έκθεση στην rivastigmine (C_{max} και AUC) αυξανόταν υπέρ-αναλογικά κατά παράγοντα 2,6 και 4,9 στην μετάβαση από 4,6 mg/24 h σε 9,5 mg/24 h και 13,3 mg/24 h αντίστοιχα. Ο δείκτης διακύμανσης (FI), μια μέτρηση της σχετικής διαφοράς μεταξύ των συγκεντρώσεων αιχμής και συγκεντρώσεων ($C_{max}-C_{min}/C_{avg}$), ήταν 0,58 για τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h, 0,77 για τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h και 0,72 για Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3mg/24h, δείχνοντας έτσι μια πολύ μικρότερη διακύμανση μεταξύ των ελάχιστων και μέγιστων συγκεντρώσεων παρά για τις από του στόματος μορφές (FI = 3,96 (6 mg/ημέρα) και 4,15 (12 mg/ημέρα).

Η δοσολογία της rivastigmine που απελευθερώνεται από το διαδερμικό έμπλαστρο κατά την διάρκεια των 24 ωρών (mg/24 h) δεν μπορεί να εξισωθεί άμεσα με την ποσότητα (mg) της rivastigmine που περιέχεται σε μια κάψουλα σε σχέση με την συγκέντρωση στο πλάσμα ή οποία παράγεται κατά την διάρκεια των 24 ωρών.

Η μεταβλητότητα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της rivastigmine στον ίδιο το άτομο μετά από εφάπαξ δοσολογία (ομαλοποιημένο ως προς δοσολογία/ kg βάρους σώματος) ήταν 43% (C_{max}) και 49% (AUC_{0-24h}) μετά την διαδερμική χορήγηση έναντι 74% και 103%, αντίστοιχα, μετά την από του στόματος μορφή. Η μεταβλητότητα στον ίδιο τον ασθενή κατά την σταθερή φάση της μελέτης στην άνοια Alzheimer υπήρξε μέχρι 45% (C_{max}) και 43% (AUC_{0-24h}) μετά την χρήση διαδερμικού εμβλάστρου, και 71% και 73%, αντίστοιχα, μετά την χορήγηση της από του στόματος μορφής.

Στους ασθενείς με άνοια Alzheimer παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ της έκθεσης στο δραστικό συστατικό στην σταθερή φάση (rivastigmine και μεταβολίτης NAP226-90) και βάρους σώματος. Συγκριτικά με ένα ασθενή με βάρος σώματος 65 kg, οι συγκεντρώσεις της rivastigmine στην σταθερή φάση περίπου διπλασιάζονται σε σχέση με έναν ασθενή με βάρος σώματος 35 kg, ενώ για ένα ασθενή με βάρος σώματος 100 kg οι συγκεντρώσεις θα ήταν περίπου στο μισό. Το αποτέλεσμα του βάρους σώματος στην έκθεση στο δραστικό συστατικό υποδηλώνει ότι χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πολύ χαμηλό βάρος σώματος κατά την διαδικασία της αύξησης της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έκθεση (AUC_{0T}) στην rivastigmine (και τον μεταβολίτη NAP266-90) ήταν υψηλότερη όταν το διαδερμικό έμπλαστρο τοποθετείτε στην άνω ράχη, θώρακα ή άνω βραχίονα και περίπου κατά

20-30% χαμηλότερη όταν τοποθετείτε στην κοιλία ή τον μηρό.

Δεν υπήρξε σχετική συσσώρευση της rivastigmine ή του μεταβολίτη NAP226-90 στο πλάσμα, στους ασθενείς με την νόσο του Alzheimer, πέραν αυτών όπου τα επίπεδα πλάσματος ήταν ψηλότερα την δεύτερη μέρα της θεραπείας με διαδερμικό έμπλαστρο σε σχέση με την πρώτη.

Κατανομή

Η δέσμευση της rivastigmine στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι χαμηλή (περίπου 40%). Διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει φαινομενικό όγκο κατανομής μεταξύ 1,8 και 2,7 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς με εμφανή χρόνο ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 3,4 ώρες μετά την αφαίρεση του διαδερμικού εμπλάστρου. Η απέκκριση περιοριζόταν από τον βαθμό απορρόφησης (κινητική flip-flop), το οποίο δικαιολογεί το μεγαλύτερο $t_{1/2}$ μετά το διαδερμικό έμπλαστρο (3,4 ώρες) έναντι των από του στόματος ή ενδοφλεβίων χορηγήσεων (1,4 έως 1,7 ώρες). Ο μεταβολισμός γίνεται κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το μεταβολίτη NAP226-90. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός καταστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10%). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και *in vitro*, τα μείζονα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ελάχιστα ενέχονται στο μεταβολισμό της rivastigmine. Η ολική κάθαρση της rivastigmine από το πλάσμα ήταν περίπου 130 l/ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δοσολογίας 0,2 mg, ενώ μειώθηκε σε 70 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δοσολογίας 2,7 mg, το οποίο συνάδει με την μη-γραμμική, υπερ-αναλογική φαρμακοκινητική της rivastigmine λόγω κορεσμού στην απέκκριση της.

Η αναλογία AUG*, μεταβολίτη-φαρμάκου ήταν περίπου 0,7 μετά τη χορήγηση του διαδερμικού εμπλάστρου έναντι 3,5 μετά από του στόματος χορήγηση, καταδεικνύοντας έτσι πως πολύ λιγότερος μεταβολισμός πραγματοποιήθηκε στην διαδερμική παρά στην από του στόματος θεραπεία. Μετά την εφαρμογή του διαδερμικού εμπλάστρου σχηματίστηκε λιγότερος NAP226-90 πιθανώς λόγω της έλλειψης προσυστεμικού (ηπατική πρώτη οδός) μεταβολισμού, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση.

Αποβολή

Στα ούρα ανευρίσκονται ίχνη αμετάβλητης rivastigmine; η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους μετά την χορήγηση διαδερμικού εμπλάστρου. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με ^{14}C , η απέκκριση από τους νεφρούς ήταν ταχεία και ουσιαστικά πλήρης (>90%) εντός 24 ωρών. Ποσοστό χαμηλότερο από το 1% της χορηγούμενης δοσολογίας απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ηλικία δεν είχε επίδραση στην έκθεση στην rivastigmine σε ασθενείς με την νόσο του Alzheimer που έκαναν θεραπεία Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σε άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Μετά από του στόματος χορήγηση, η C_{max} της rivastigmine ήταν περίπου 60% υψηλότερη και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσια σε άτομα με ήπια έως μέτρια βεβαρημένη ηπατική λειτουργία από ότι σε υγιή άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σε άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Μετά από του στόματος χορήγηση, η C_{max} και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσιες σε άτομα με μέτρια επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με υγιή άτομα. Πάντως δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη C_{max} και στη AUC της rivastigmine σε ασθενείς με την νόσο του Alzheimer με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας από του στόματος και τοπικών επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, ποντικούς, κουνέλια και σκύλους και χοιρίδια αποκάλυψαν μόνο επιδράσεις συνδεόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Δεν παρατηρήθηκε καμία τοξική δράση στο όργανο-στόχο. Οι μελέτες από του στόματος και τοπικών δόσεων σε πειραματόζωα ήταν περιορισμένες, λόγω της ευαισθησίας των πειραματικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν.

Η rivastigmine δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση σε μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*, με μόνη εξαίρεση μία δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, σε δοσολογία 10⁶ φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική.

Σε μελέτες με τοπική και από του στόματος χορήγηση που έγιναν σε επίμυες και σε μια μελέτη με από του στόματος χορήγηση σε ποντικούς δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης με τη μέγιστη ανεκτή δοσολογία. Η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν περίπου ισοδύναμη με την έκθεση στον άνθρωπο σε υψηλότερες δοσολογίες rivastigmine με κάψουλες και διαδερμικά έμπλαστρα.

Στα πειραματόζωα, η rivastigmine διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς επίμυες και κονίκλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine. Συγκεκριμένες δερματικές μελέτες σε κυοφορούντα θηλυκά πειραματόζωα δεν έχουν γίνει.

Τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine δεν ήταν φωτοτοξικά. Σε κάποιες άλλες μελέτες δερματικής τοξικότητας, εμφανίστηκε ένα ήπιο αποτέλεσμα ερεθισμού στο δέρμα των πειραματόζωων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του ελέγχου. Αυτό μπορεί να καταδεικνύει την πιθανότητα τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα να προκαλούν ήπιο ερύθημα στους ασθενείς. Σε μελέτες οφθαλμικού ερεθισμού σε ποντικούς, η rivastigmine προκάλεσε ερυθρότητα και διόγκωση του επιπεφυκότος, θολερότητα του κερατοειδούς και μύση, επίμονα για 7 ημέρες. Για το λόγο αυτό ο ασθενής/φροντιστής πρέπει να αποφεύγει την επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό του εμπλάστρου (βλ. παράγραφο 4.4).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υποστηρικτικό στρώμα:

- Πολυεστέρας και οξικό άλας αιθυλενίου βινυλίου

Στρώμα τύπου μήτρας που περιέχει το φάρμακο:

- Συγκολλητικό διάλυμα ακρυλικού συμπολυμερούς
- Μυριστικός ισοπροπυλεστέρας

Στρώμα απελευθέρωσης:

- Πολυεστέρας

6.2 Ασυμβατότητες

Προς αποφυγή παρεμβολής στις προσκολλητικές ιδιότητες του διαδερμικού έμπλαστρου, δεν πρέπει να εφαρμόζεται καμία κρέμα, πλύμα ή σκόνη στην περιοχή του δέρματος όπου θα εφαρμοσθεί το φαρμακευτικό προϊόν.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Θερμικά σφραγισμένοι φακελλίσκοι από χαρτί / αλουμίνιο / ακρυλονιτριλίου-μεθακρυλικού συμπολυμερούς ελάσματος. Ένας φακελλίσκος περιέχει ένα διαδερμικό έμπλαστρο.

Οι φακελλίσκοι διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 7, 30, 60 και 90 φακελλίσκους. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Τα χρησιμοποιημένα διαδερμικά έμπλαστρα πρέπει να διπλώνονται στην μέση, με τις κολλητικές πλευρές προς τα μέσα, να τοποθετούνται στον αρχικό φακελλίσκο και να απορρίπτονται με ασφάλεια και όπου δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν παιδιά. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή να επιστραφεί στον φαρμακοποιό σας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,

Leicestershire,
LE11 1EP
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο απελευθερώνει 9,5 mg rivastigmine ανά 24 ώρες. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο των 8,3 cm² περιέχει 14,33 mg rivastigmine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαδερμικό έμπλαστρο

Έμπλαστρα ορθογώνιου σχήματος, μεγέθους περίπου 3,5 cm επί 2,6 cm με στρογγυλεμένες γωνίες. Κάθε έμπλαστρο αποτελείται από συνδυασμό ενός αφαιρούμενου, διαφανούς, αποσπώμενου στρώματος απελευθέρωσης, ενός λειτουργικού στρώματος τύπου μήτρας που περιέχει το φάρμακο, και ενός εξωτερικού υποστηρικτικού στρώματος. Το υποστηρικτικό στρώμα είναι διαφανές έως ημιδιαφανές, με την επισήμανση “R10” σε επαναλαμβανόμενο μοτίβο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.3 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μετριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

4.4 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της άνοιας Alzheimer. Η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Όπως με κάθε θεραπεία για ασθενείς με άνοια, η χορήγηση θεραπείας με rivastigmine θα πρέπει να αρχίζει μόνο εφ' όσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμάκου από αυτόν.

Δοσολογία

Διαδερμικό έμπλαστρο	Ρυθμός αποδέσμευσης Rivastigmine in vivo ανά 24h
Rivastigmine 4,6 mg/24h	4,6 mg
Rivastigmine 9,5mg/24h	9,5 mg
Rivastigmine 13,3 mg/24h*	13,3 mg

* Η άδεια κυκλοφορίας για το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13.3 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο δεν είναι διαθέσιμη, αυτή η περιεκτικότητα μπορεί παρά να είναι διαθέσιμη από

άλλους κατόχους άδειας κυκλοφορίας.

Εναρκτήρια δοσολογία

Η έναρξη της θεραπείας γίνεται με 4,6 mg/24 h.

Δοσολογία συντήρησης

Αν η δοσολογία αυτή γίνει καλά ανεκτή ύστερα από τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες θεραπείας σύμφωνα με τον θεράποντα ιατρό, η δοσολογία των 4.6 mg/24h πρέπει να αυξηθεί σε 9,5 mg/24h την συνιστώμενη αποτελεσματική δοσολογία, η οποία μπορεί να συνεχισθεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή.

Αύξηση της δοσολογίας

Η συνιστώμενη καθημερινή δοσολογία είναι 9,5mg/24h η οποία πρέπει να συνεχισθεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή.

Αν είναι καλά ανεκτή και μόνο μετά από τουλάχιστον έξι μήνες θεραπείας σε 9,5 mg/24 h, ο θεράπων ιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο αύξησης της δοσολογίας σε 13,3 mg/24 h σε ασθενείς που έχουν δείξει μια σημαντική γνωστική επιδείνωση (π.χ. μείωση του MMSE) και / ή λειτουργική έκπτωση (με βάση την κρίση του γιατρού), παρόλο την συνιστώμενη ημερήσια αποτελεσματική δοσολογία των 9,5 mg/24 h (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το κλινικό όφελος της rivastigmine πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν εφόσον η θεραπευτική επίδραση στην ιδανική δοσολογία δεν τεκμηριώνεται πλέον.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν εμφανισθούν γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, έως ότου αυτές υποχωρήσουν. Η θεραπεία με διαδερμικό έμπλαστρο μπορεί να συνεχισθεί στην ίδια δοσολογία, εάν η διακοπή δεν έγινε για περισσότερο από τρεις ημέρες. Διαφορετικά, η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει με 4,6 mg/24 h.

Αλλαγή από κάψουλες ή πόσιμο διάλυμα σε διαδερμικά έμπλαστρα

Με βάση συγκρίσιμη έκθεση ανάμεσα σε από του στόματος και διαδερμική Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (βλ. παράγρ. 5.2), ασθενείς σε θεραπεία με rivastigmine κάψακια ή πόσιμο διάλυμα μπορούν να κάνουν αλλαγή σε Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικά έμπλαστρα ως ακολούθως:

- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 3 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 6 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε σταθερή και καλά ανεκτή δοσολογία 9 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h. Εάν η από του στόματος δοσολογία των 9 mg/ημέρα δεν υπήρξε σταθερή και καλά ανεκτή, συνιστάται η αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
- Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 12 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h.

Μετά την αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h, και εφόσον αυτά είναι καλώς ανεκτά

μετά από τουλάχιστον θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων, η δοσολογία των 4,6 mg/24 h πρέπει να αυξηθεί σε 9,5 mg/24 h, που είναι και η συνιστάμενη αποτελεσματική δοσολογία.

Συνιστάται να τοποθετηθεί το πρώτο διαθερμικό έμπλαστρο την ημέρα μετά την τελευταία από του στόματος δοσολογία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Rivastigmine 3M Health Care Ltd. στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer.

Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg: Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τον προσδιορισμό της άνω από τη συνιστώμενη δοσολογία των 9,5 mg/24 h σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να είναι περισσότερο πιθανή η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω αυξημένης έκθεσης σε αυτό τον πληθυσμό όπως παρατηρείται με τις από του στόματος μορφές, θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δοσολογίας ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω αυξημένης έκθεσης σε αυτό τον πληθυσμό όπως παρατηρείται με τις από του στόματος μορφές, θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δοσολογίας ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine πρέπει να εφαρμόζονται μια φορά ημερησίως, σε καθαρό, ξηρό, χωρίς τρίχωμα, ανέπαφο, υγιές δέρμα στην άνω ή κάτω ράχη, στον άνω βραχίονα, στον άνω ή κάτω θώρακα, σε μέρος το οποίο δεν θα υπάρξει τριβή με εφαρμοστά ενδύματα. Δεν συνιστάται να τοποθετηθεί το διαδερμικό έμπλαστρο στον μηρό ή την κοιλιακή χώρα λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας της rivastigmine που παρατηρείται όταν το διαδερμικό έμπλαστρο τοποθετείται σε αυτές τις περιοχές του σώματος.

Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν πρέπει να τοποθετείται σε δέρμα που είναι ερυθρό, ερεθισμένο ή πληγωμένο. Επανατοποθέτηση στην ίδια ακριβώς περιοχή του δέρματος εντός 14 ημερών πρέπει να αποφεύγεται για να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος ερεθισμού του δέρματος.

Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να λάβουν τις κατάλληλες πληροφορίες όσον αφορά την εφαρμογή:

Το έμπλαστρο της προηγούμενης ημέρας πρέπει να αφαιρείται πριν την εφαρμογή ενός καινούριου καθημερινά (βλ. παράγραφο 4.9).

Το διαδερμικό έμπλαστρο πρέπει να αντικαθίσταται από ένα καινούργιο μετά από 24 ώρες. Μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο ένα διαδερμικό έμπλαστρο κάθε φορά (βλ. παράγραφο 4.9).

Το έμπλαστρο πρέπει να κρατηθεί πιεσμένο σταθερά προς τα κάτω για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα χρησιμοποιώντας την παλάμη του χεριού, μέχρι οι άκρες να

προσκολλήσουν καλά.

Εάν το έμπλαστρο αποκολληθεί, πρέπει να εφαρμοσθεί ένα καινούριο για το υπόλοιπο της ημέρας, και έπειτα να αντικατασταθεί την ίδια ώρα ως συνήθως την επόμενη ημέρα.

Το έμπλαστρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνθήκες καθημερινότητας, συμπεριλαμβανομένων μπάνιου και σε ζεστό καιρό.

Το έμπλαστρο δεν πρέπει να εκτίθεται σε οποιεσδήποτε εξωτερικές πηγές θερμότητας (π.χ. υπερβολική ηλιακή ακτινοβολία, ατμόλουτρα, συσκευές τεχνητού μαυρίσματος) για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν πρέπει να τεμαχίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην δραστική ουσία rivastigmine, σε άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενο ιστορικό αντιδράσεων της θέσης εφαρμογής καταδεικνύοντας πιθανή αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων αυξάνει γενικά με τις μεγαλύτερες δόσεις, ειδικότερα σε αλλαγή δοσολογίας. Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για τρεις μέρες η επανέναρξη θα πρέπει να γίνεται με 4,6 mg/24 h.

Λανθασμένη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και λάθη στην δοσολογία τα οποία οδηγούν σε υπερδοσολογία

Λανθασμένη χρήση του προϊόντος και λάθη στην δοσολογία του rivastigmine διαδερμικό έμπλαστρο είχαν σαν αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάποιες περιπτώσεις χρειάστηκε η παραμονή στο νοσοκομείο, και σπάνια οδήγησαν στον θάνατο (βλ. παράγραφο 4.9). Οι περισσότερες περιπτώσεις λανθασμένης χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και λαθών στην δοσολογία αφορούσαν περιστατικά όπου δεν είχε αφαιρεθεί το έμπλαστρο για να εφαρμοσθεί ένα καινούριο και χρησιμοποιούνταν πολλαπλά έμπλαστρα ταυτόχρονα. Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να λάβουν τις σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την εφαρμογή Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό έμπλαστρο (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια είναι δοσεξαρτώμενες, και μπορεί να εμφανισθούν κατά την έναρξη της θεραπείας ή/ και κατά την αύξηση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα αφυδάτωσης από παρατεταμένο έμετο ή διάρροια μπορούν να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δοσολογίας ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές συνέπειες.

Απώλεια Βάρους

Ασθενείς με την νόσο του Alzheimer μπορεί να χάσουν βάρος ενώ λαμβάνουν αναστολείς χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της rivastigmine. Το βάρος του ασθενούς πρέπει να

ρυθμίζεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd..

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απαιτείται προσοχή όταν τα διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. συνταγογραφούνται:

- σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός) (βλ. παράγραφο 4.8).
- σε ασθενείς με ενεργά γαστρικά έλκη ή έλκη του δωδεκαδάκτυλου ή ασθενείς που εμφανίζουν προδιάθεση σε τέτοια νοσήματα γιατί η rivastigmine ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένες εκκρίσεις γαστρικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8).
- σε ασθενείς με προδιάθεση απόφραξης των ουροφόρων οδών και επιληπτικών κρίσεων, γιατί οι χολινομιμητικές ενώσεις ενδέχεται να επαγάγουν ή να επιδεινώσουν αυτά τα νοσήματα.
- σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου.

Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής

Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής μπορεί να εμφανιστούν με έμπλαστρα rivastigmine και είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας έντασης. Θα πρέπει να δίνονται οι κατάλληλες οδηγίες στους ασθενείς και τους φροντιστές.

Αυτές οι αντιδράσεις δεν αποτελούν από μόνες τους ένδειξη ευαισθητοποίησης. Όμως, η χρήση εμπλάστρου rivastigmine μπορεί να οδηγήσει σε αλλεργική δερματίτιδα από επαφή.

Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής εξαπλώνονται πέρα από το μέγεθος του εμπλάστρου, σε περίπτωση σημείων πιο έντονης τοπικής αντίδρασης (π.χ. αυξανόμενο ερύθημα, οίδημα, βλατίδες, φυσαλίδες) και σε περίπτωση που τα συμπτώματα δεν βελτιώνονται σημαντικά εντός 48 ωρών μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου, θα πρέπει να θεωρηθεί πιθανή η αλλεργική δερματίτιδα από επαφή. Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής που υποδηλώνουν αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine και οι οποίοι εξακολουθούν να χρειάζονται θεραπεία με rivastigmine θα πρέπει να μεταβούν σε από του στόματος θεραπεία με rivastigmine μόνο μετά από μια αρνητική δοκιμασία αλλεργίας και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Είναι πιθανόν μερικοί ασθενείς ευαισθητοποιημένοι στην rivastigmine μετά από έκθεση σε έμπλαστρο rivastigmine να μην μπορούν να λάβουν rivastigmine σε οποιαδήποτε μορφή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία για ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισαν γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την χορήγηση rivastigmine, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (από του στόματος, διαδερμικά). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η rivastigmine μπορεί να επιδεινώσει ή να προκαλέσει τα εξωπυραμидικά συμπτώματα.

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό διαδερμικών εμφλάστρων Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (βλ. παράγραφο 5.3). Μετά την αφαίρεση του εμφλάστρου, πρέπει να πλένονται τα χέρια με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια ή εάν τα μάτια γίνουν κόκκινα μετά τον χειρισμό του εμφλάστρου, ξεπλύνετε αμέσως με μπόλικο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν.

Ειδικοί πληθυσμοί:

- Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και έχουν περισσότερες πιθανότητες διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2.). Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση και έλεγχος για ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αυξημένη ναυτία και έμετος) και να αξιολογηθεί η πιθανότητα μείωσης της δοσολογίας συντήρησης σε διαδερμικό εμφλάστρο 4,6 mg/24 h εάν εμφανιστούν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ηπατική ανεπάρκεια: Ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Αξιολογήστε την πιθανότητα χρήσης του διαδερμικού εμφλάστρου 4,6 mg/24 h τόσο σαν δοσολογία έναρξης όσο και σαν **μέγιστη** δοσολογία στους ασθενείς αυτούς.
- Νεφρική ανεπάρκεια: Ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Αξιολογήστε την πιθανότητα χρήσης του διαδερμικού εμφλάστρου 4,6 mg/24 h τόσο σαν δοσολογία έναρξης όσο και σαν **μέγιστη** δοσολογία στους ασθενείς αυτούς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπιδράσεων με τα διαδερμικά εμφλάστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Ως αναστολέας χολινεστεράσης, η rivastigmine ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση των μυοχαλαρωτικών τύπου σουκινυλοχολίνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Συνιστάται προσοχή στην επιλογή των αναισθητικών παραγόντων. Πιθανή προσαρμογή της δοσολογίας ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξετασθούν εάν χρειάζεται.

Εξ αιτίας των φαρμακοδυναμικών της ενεργειών, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της από του στόματος rivastigmine και διγοξίνης, βαρφαρίνης, διαζεπάμης ή φλουοξετίνης σε μελέτες που έγιναν με υγιείς εθελοντές. Η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που προκαλείται από τη βαρφαρίνη δεν επηρεάζεται από την από του στόματος χορήγηση rivastigmine. Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιδράσεις στη καρδιακή αγωγιμότητα ύστερα από τη συγχορήγηση διγοξίνης και από του στόματος χορήγηση rivastigmine.

Ταυτόχρονη χορήγηση rivastigmine με κοινώς συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντιόξινα, αντιεμετικά, αντιδιαβητικά, κεντρικά δρώντα αντιυπερτασικά, βήτα-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ινóτροπους παράγοντες, φάρμακα για την στηθάγχη, μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη ουσίες, οιστρογόνα, αναλγητικά, βενζοδιαζεπίνες και αντιϊσταμίνες, δεν συσχετίστηκαν με αλλαγή στην κινητική της rivastigmine ή με αυξημένο κίνδυνο για κλινικά σημαντικά δυσάρεστα αποτελέσματα.

Σύμφωνα με τον μεταβολισμό της, εμφανίζεται απίθανο το ενδεχόμενο μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και η rivastigmine μπορεί να αναστέλλει τον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων, ο οποίος λαμβάνει χώρα με τη μεσολάβηση της βουτυρυλοχολινεστεράσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. Σε μελέτες περιγεννητικής / μεταγεννητικής ανάπτυξης που έγιναν σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη διάρκεια κυοφορίας. Η rivastigmine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Στα ζώα η rivastigmine απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η rivastigmine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι αυτό τον λόγο, οι γυναίκες που λαμβάνουν rivastigmine, δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Σε επίμυες και κονίκλους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η rivastigmine μπορεί να προκαλέσει συγκοπή και παραλήρημα. Συνεπώς, η rivastigmine έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανών ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine, από τον θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής (συνήθως ήπιο έως μέτριο ερύθημα της θέσης εφαρμογής), είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με την χρήση του Rivastigmine διαδερμικό έμπλαστρο. Οι μετέπειτα συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως περιλαμβανομένων ναυτίας και εμετού.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με το σύστημα οργάνων και την κατηγορία συχνότητας από MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (> 1/100 έως <1/10), όχι συχνές (>1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (>1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε 854 ασθενείς με άνοια

Alzheimer οι οποίοι έκαναν θεραπεία σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστικό κλινικές μελέτες, με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα για διάρκεια 24-48 εβδομάδων και από μετεγκριτικά δεδομένα.

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές Ουρολοίμωξη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές Ανορεξία, μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές Αφυδάτωση

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές Άγχος, κατάθλιψη, παραλήρημα, διέγερση
Όχι συχνές Επιθετικότητα
Μη γνωστές Ψευδαίσθηση, ανησυχία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές Κεφαλαλγία, συγκοπή, ζάλη
Όχι συχνές Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
Πολύ σπάνιες Εξωπυραμιδικά συμπτώματα
Μη γνωστές Επιδείνωση της νόσου του Parkinson, κρίση

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές Βραδυκαρδία
Μη γνωστές Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκομβού

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές

Υπέρταση Διαταραχές του

γαστρεντερικού

Συχνές Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος
Όχι συχνές Γαστρικό έλκος
Μη γνωστές Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές Ηπατίτιδα, αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές Εξάνθημα
Μη γνωστές Κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα, κνίδωση, κυστίδια, αλλεργική δερματίτιδα, γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές Ακράτεια ούρων

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές Αντιδράσεις της δερματικής θέσης εφαρμογής (π.χ. ερύθημα της θέσης εφαρμογής, κνησμός της θέσης εφαρμογής, οίδημα της θέσης εφαρμογής, δερματίτιδα της θέσης εφαρμογής, ερεθισμός της θέσης εφαρμογής), καταστάσεις εξασθένησης (π.χ. κόπωση, εξασθένηση), πυρεξία, σωματικό βάρος μειωμένο

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατά την χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων από 13,3 mg/24 h στην πιο πάνω ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η εμφάνιση αϋπνίας και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν συχνότερη παρά με 13,3 mg/24 h εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας συσχέτισμό της δοσολογίας με το αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά, αυτά τα περιστατικά δεν εμφανίσθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3 mg/24 h σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μόνο με rivastigmine καψάκια και πόσιμο διάλυμα και όχι σε κλινικές μελέτες με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα: υπνηλία, αίσθημα κακουχίας, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση αυξημένη (συχνές); δωδεκαδακτυλικά έλκη, στηθάγχη (σπάνιες); αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, (πολύ σπάνιες); και κάποια περιστατικά σοβαρού εμετού είχαν συσχετισθεί με ρήξη του οισοφάγου (μη γνωστές).

Ερεθισμός δέρματος

Σε μία 24-εβδομάδων, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, οι δερματικές αντιδράσεις μετρούνταν σε κάθε επίσκεψη χρησιμοποιώντας μια κλίμακα αξιολόγησης δερματικών ερεθισμών η οποία αξιολογούσε τον βαθμό του ερυθήματος, οιδήματος, απολέπισης, σχισμών, κνησμού και πόνου/κεντρίσματος/καύσου στην περιοχή εφαρμογής. Το σύμπτωμα το οποίο παρατηρήθηκε πιο συχνά ήταν το ερύθημα το οποίο στην μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών εξαφανιζόταν εντός 24 ωρών. Στη 24 εβδομάδων διπλή-τυφλή μελέτη, τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν πιο συχνά (κλίμακα αξιολόγησης δερματικών ερεθισμών) με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h, ήταν πολύ ελαφρύ (21,8%), ήπιο (12,5%) ή μέτριο (6,5%) ερύθημα, ή πολύ ελαφρύς (11,9%), ήπιος (7,3%) ή μέτριος (5,0%) κνησμός. Τα πιο συχνά σοβαρά συμπτώματα τα οποία παρατηρήθηκαν με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h ήταν κνησμός (1,7%) και ερύθημα (1,1%). Οι περισσότερες δερματικές αντιδράσεις ήταν περιορισμένες στην περιοχή εφαρμογής και οδήγησαν σε τερματισμό σε μόνο 2,4% των ασθενών της ομάδας με θεραπεία με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h.

Σε μια 48 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική μελέτη, τα περιστατικά ερεθισμού του δέρματος λήφθηκαν ως αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από τους ασθενείς ή τα άτομα που τους φροντίζουν. Τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά ερεθισμού του δέρματος κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες της διπλής-τυφλής περιόδου με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3 mg/24 h και Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h, ήταν αντίστοιχα ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής (5,7% έναντι 4,6%) και κνησμός στην περιοχή εφαρμογής (3,6% έναντι 2,8%). Τα ποσοστά μειώθηκαν και στις ομάδες θεραπείας των Rivastigmine διαδερμικών εμπλάστρων 13,3 mg/24 h και των Rivastigmine διαδερμικών εμπλάστρων 9,5 mg/24 h με την πάροδο του χρόνου (>24 εβδομάδες): ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής (0,8% έναντι 1,6%) και κνησμός στην περιοχή εφαρμογής (0,4% έναντι 1,2%) αντίστοιχα. Ο κνησμός στην περιοχή εφαρμογής οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1,1% των ασθενών από κάθε ομάδα θεραπείας κατά τις 48 εβδομάδες συνολικής διπλά-τυφλής φάσης θεραπείας. Οι αντιδράσεις στην περιοχή εφαρμογής ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και βαθμολογήθηκαν ως σοβαρά σε λιγότερο από 2% των ασθενών.

Μια άμεση σύγκριση του ρυθμού των περιστατικών ερεθισμού του δέρματος που αναφέρθηκαν σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί λόγω της διαφοράς στις

μεθόδους συλλογής των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν.

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους / κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιοσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας με από του στόματος rivastigmine δεν συνοδεύονταν με κλινικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με rivastigmine. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά ήταν μεταξύ άλλων ναυτία, έμετος και διάρροια, υπέρταση ή παραισθήσεις. Λόγω του γνωστού πνευμονογαστρικού νευρικού αποτελέσματος των αναστολέων της χολινεστεράσης στον καρδιακό παλμό, μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία και/ή συγκοπτική κρίση. Σε μία περίπτωση σημειώθηκε κατάποση 46 mg από του στόματος rivastigmine. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση, ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών. Στην μετεγκριτική εμπειρία έχει αναφερθεί υπερδοσολογία με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σαν συνέπεια λανθασμένης χρήσης/ λανθασμένης δοσολογίας (εφαρμογή πολλαπλών διαδερμικών έμπλάστρων ταυτόχρονα). Τα κυριότερα συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε σχέση με από του στόματος μορφές Rivastigmine

Θεραπεία

Δεδομένου ότι ο χρόνος ημισείας ζωής της rivastigmine στο πλάσμα είναι περίπου 3,4 ώρες και η διάρκεια αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης είναι περίπου 9 ώρες, σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής υπερδοσολογίας συνιστάται να αφαιρεθούν αμέσως όλα τα διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. και να μην τοποθετηθεί άλλο διαδερμικό έμπλαστρο για τις επόμενες 24 ώρες. Σε υπερδοσολογία που συνοδεύεται από βαριά ναυτία και έμετο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικών. Συμπτωματική θεραπεία για άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να χορηγείται όπως απαιτείται.

Σε υπέρμετρη υπερδοσολογία μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη. Συνιστάται αρχική δοσολογία 0,03 mg/kg θεικής ατροπίνης σε ενδοφλέβια χορήγηση, ακολουθούμενη από επόμενες δόσεις με βάση την κλινική ανταπόκριση. Η χρήση σκοπολαμίνης ως αντιδότου δεν συνιστάται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός ATC: N060A03

Η rivastigmine είναι ένας αναστολέας της ακετυλο-και βουτυρυλχολινεστεράσης καρβαμικού τύπου, που πιστεύεται ότι διευκολύνει τη χολινεργική νευροδιαβίβαση επιβραδύνοντας την αποικοδόμηση της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από όσους χολινεργικούς νευρώνες διατηρούν τη λειτουργικότητά τους. Έτσι, η rivastigmine ενδέχεται να έχει βελτιωτική δράση σε

γνωσιακά ελλείμματα χολινεργικής μεσολάβησης στην άνοια σχετιζόμενη με τη νόσο Alzheimer.

Η rivastigmine αλληλεπιδρά με τα ένζυμα-στόχους της σχηματίζοντας σύμπλοκο ομοιοπολικού δεσμού, με αποτέλεσμα την προσωρινή αδρανοποίηση των ενζύμων. Σε νεαρούς υγιείς ανθρώπους, μία από του στόματος δοσολογία 3 mg μειώνει τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά περίπου 40% εντός των πρώτων 1,5 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστηριότητα του ενζύμου επανέρχεται στα αρχικά της επίπεδα περίπου 9 ώρες μετά την επίτευξη της AChE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την από του στόματος rivastigmine ήταν δόσοεξαρτώμενη έως τα 6 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δοσολογία που έχει δοκιμασθεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλχολινεστεράσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 14 ασθενών με Νόσο Alzheimer με αγωγή με από του στόματος rivastigmine ήταν όμοια με την αναστολή της δράσης της AChE.

Κλινικές μελέτες στην άνοια Alzheimer

Η αποτελεσματικότητα των διαδερμικών εμπλάστρων Rivastigmine σε ασθενείς με άνοια Alzheimer έχει καταδειχθεί σε μια 24 εβδομάδων βασική διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με ανοικτής φάσης επέκταση και σε μια 48 εβδομάδων διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη με ανοικτής φάσης επέκταση και σε μια 48 εβδομάδων διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη.

24-εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10-20. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί με την χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιόδου διαστήματα στη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change, μια πλήρης ολική αξιολόγηση του ασθενούς από τον ιατρό, όπου λαμβάνονται υπόψη στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η ASCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study -Activities of Daily Living, μια αξιολόγηση από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η προσωπική υγιεινή, η λήψη τροφής, το ντύσιμο, οι δουλειές του νοικοκυριού όπως τα ψώνια, η διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, καθώς και η συμμετοχή σε δραστηριότητες που σχετίζονται με την ικανότητα χειρισμού χρημάτων κ.λ.π.). Τα αποτελέσματα των τριών αυτών εργαλείων αυτών κατά τις 24 εβδομάδες, συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2

	Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmine καψάκια 12 mg / ημέρα N = 256	Εικονικό φάρμακο N = 282
ITT-LOCF πληθυσμός			
ADAS-Cog	(n=248) 27,0 ±	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Μέση τιμή αναφοράς ± SD Μέση	10,3 -0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
αλλαγή στις	0,005* ¹	0,003* ¹	

24 εβδομάδες ± SD p-value έναντι εικονικού φαρμάκου			
ADCS-CGIC Μέση τιμή αναφοράς ± SD p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	(n=248) 3,9 ± 1,20 0,010* ²	(n=253) 3,9 ± 1,25 0,009* ²	(n=278) 4,2 ± 1,26
ADCS-ADL Μέση τιμή αναφοράς ± SD Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	(n=247) 50,1 ± 16,3 -0,1 ± 9,1 0,013* ¹	(n=254) 49,3 ± 15,8 -0,5 ± 9,5 0,039* ¹	(n=281) 49,2 ± 16,0 -2,3 ± 9,4

* p<0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου

ITT: Intent-To-Treat: Πρόθεση για Θεραπεία; LOCF: Last Observation Carried Forward:

Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

¹ ANCOVA με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την μέση τιμή αναφοράς ως συμμεταβλητότητα. Αρνητικές αλλαγές ADAS-Cog υποδεικνύουν βελτίωση. Θετικές αλλαγές ADCS-ADL υποδεικνύουν βελτίωση.

² Με βάση την δοκιμασία CMH (δοκιμασία van Elteren) αποκλεισμός χώρας. Τιμές ADCS-CGIC <4 υποδεικνύουν βελτίωση.

Τα κλινικά σημαντικά αποτελέσματα ανταπόκρισης σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Κλινικά σημαντική βελτίωση ορίστηκε a priori ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στην ADAS-Cog, μη επιδείνωση στην ADCS-CGIC και μη επιδείνωση στην ADCS-ADL.

Πίνακας 3

	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση (%)		
ITT-LOCF πληθυσμός	Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmine κάψουλες 12 mg/ημέρα N = 256	Εικονικό φάρμακο N = 282
Βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στη ADAS-Cog χωρίς επιδείνωση στη ADCS-CGIC και ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	0,037*	0,004*	

*p<0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου

Όπως υποστηρίζεται από το διαχωριστικό μοντέλο, διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h κατέδειξαν έκθεση ισοδύναμη με αυτή η οποία παρέχεται από μια από του στόματος χορήγηση 12 mg/ημέρα.

48 εβδομάδων συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη είχαν μια αρχική βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10-24. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των διαδερμικών εμπλάστρων 13,3 mg/24 h σε σχέση με τα διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h κατά τη διάρκεια μιας 48 εβδομάδων διπλής-τυφλής

θεραπευτικής φάσης σε ασθενείς με νόσο Alzheimer που παρουσίασαν λειτουργική και γνωστική έκπτωση μετά από μια αρχική ανοικτή θεραπευτική φάση 24-48 εβδομάδων ενόσω λάμβαναν μια δοσολογία συντήρησης με διαδερμικό έμπλαστρο των 9,5 mg/24 h. Η λειτουργική έκπτωση εκτιμήθηκε από τον ερευνητή και η γνωστική έκπτωση καθορίστηκε ως μια μείωση της βαθμολογίας MMSE κατά >2 βαθμούς από την προηγούμενη επίσκεψη ή >3 βαθμούς από την αρχική. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί με την χρήση των ADAS-Cog Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας, και ADCS-IADL Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) που αξιολογεί καθοριστικής σημασίας δραστηριότητες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τη διαχείριση χρημάτων, προετοιμασία γεύματος, ψώνια, διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, ικανότητα να παραμείνει χωρίς επίβλεψη. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών εργαλείων αξιολόγησης κατά τις 48 εβδομάδες, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4

Πληθυσμός/Επίσκεψη		Rivastigmine 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmine 9.5 mg/24 h N = 271		Rivastigmine 13.3 mg/24 h		Rivastigmine 9.5 mg/24 h	
		n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή	DLS M	95% CI	p-value	
ADAS-Cog									
LOCF	Αρχική	264	34,4	268	34,9				
	ΔΤ-εβδομάδα 48	264	38,5	268	39,7				
	Αλλαγή	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Αρχική	265	27,5	271	25,8				
	Εβδομάδα 48	265	23,1	271	19,6				
	Αλλαγή	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – διάστημα εμπιστοσύνης.

DLSM – διαφορά στη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

LOCF – Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

ADAS-cog τιμές: Μια αρνητική διαφορά στην DLSM υποδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση στο Rivastigmine 13.3 mg/24 h σε σύγκριση με το Rivastigmine 9.5 mg/24 h.

ADCS-IADL τιμές: Μια θετική διαφορά στην DLSM υποδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση στα Rivastigmine 13.3 mg/24 h σε σύγκριση με τα Rivastigmine 9.5 mg/24 h.

N είναι ο αριθμός των ασθενών με μια αρχική αξιολόγηση (τελευταία αξιολόγηση κατά την αρχική ανοικτή φάση) και με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση μετά την αρχική (για το LOCF).

Τα DLSM, 95% CI και p-value βασίζονται σε ένα μοντέλο ANCOVA (analysis of covariance) προσαρμοσμένο στη χώρα και την αρχική βαθμολογία ADAS-cog.

* p<0,05

Πηγή: Μελέτη D2340-Πίνακας 11-6 και Πίνακας 11-7

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rivastigmine σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της άνοιας Alzheimer (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με

την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της rivastigmine από τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα είναι αργή. Μετά την πρώτη δοσολογία, η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι δυνατό να εντοπισθεί μετά από 0,5-1 ώρα. Η C_{max} επιτυγχάνεται μετά από 10-16 ώρες. Μετά την μέγιστη συγκέντρωση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρουσιάζουν αργή μείωση για το υπόλοιπο των 24 ωρών μετά την εφαρμογή. Με πολλαπλές δόσεις (όπως στην σταθερή φάση), προτού το προηγούμενο διαδερμικό έμπλαστρο αντικατασταθεί με ένα καινούριο, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αρχικά μειώνονται για περίπου 40 λεπτά κατά μέσο όρο, μέχρι η απορρόφηση από το καινούριο διαδερμικό έμπλαστρο γίνει πιο γρήγορη από την απέκκριση, και τα επίπεδα πλάσματος αρχίζουν να ανεβαίνουν ξανά, για να φτάσουν μια νέα μέγιστη συγκέντρωση στις περίπου 8 ώρες. Στην σταθερή φάση, τα επίπεδα ύφεσης είναι περίπου στο 50% των μέγιστων επιπέδων, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση, όπου οι συγκεντρώσεις πέφτουν σχεδόν στο μηδέν μεταξύ των δόσεων. Αν και λιγότερο εμφανές παρά στις από του στόματος μορφές, η έκθεση στην rivastigmine (C_{max} και AUC) αυξανόταν υπέρ-αναλογικά κατά παράγοντα 2,6 και 4,9 στην μετάβαση από 4,6 mg/24 h σε 9,5 mg/24 h και 13,3 mg/24 h αντίστοιχα. Ο δείκτης διακύμανσης (FI), μια μέτρηση της σχετικής διαφοράς μεταξύ των συγκεντρώσεων αιχμής και συγκεντρώσεων ($C_{max}-C_{min}/C_{avg}$), ήταν 0,58 για τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h, 0,77 για τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h και 0,72 για Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3mg/24h, δείχνοντας έτσι μια πολύ μικρότερη διακύμανση μεταξύ των ελάχιστων και μέγιστων συγκεντρώσεων παρά για τις από του στόματος μορφές (FI = 3,96 (6 mg/ημέρα) και 4,15 (12 mg/ημέρα).

Η δοσολογία της rivastigmine που απελευθερώνεται από το διαδερμικό έμπλαστρο κατά την διάρκεια των 24 ωρών (mg/24 h) δεν μπορεί να εξισωθεί άμεσα με την ποσότητα (mg) της rivastigmine που περιέχεται σε μια κάψουλα σε σχέση με την συγκέντρωση στο πλάσμα ή οποία παράγεται κατά την διάρκεια των 24 ωρών.

Η μεταβλητότητα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της rivastigmine στον ίδιο το άτομο μετά από εφάπαξ δοσολογία (ομαλοποιημένο ως προς δοσολογία/ kg βάρους σώματος) ήταν 43% (C_{max}) και 49% (AUC_{0-24h}) μετά την διαδερμική χορήγηση έναντι 74% και 103%, αντίστοιχα, μετά την από του στόματος μορφή. Η μεταβλητότητα στον ίδιο τον ασθενή κατά την σταθερή φάση της μελέτης στην άνοια Alzheimer υπήρξε μέχρι 45% (C_{max}) και 43% (AUC_{0-24h}) μετά την χρήση διαδερμικού εμπλάστρου, και 71% και 73%, αντίστοιχα, μετά την χορήγηση της από του στόματος μορφής.

Στους ασθενείς με άνοια Alzheimer παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ της έκθεσης στο δραστικό συστατικό στην σταθερή φάση (rivastigmine και μεταβολίτης NAP226-90) και βάρους σώματος. Συγκριτικά με ένα ασθενή με βάρος σώματος 65 kg, οι συγκεντρώσεις της rivastigmine στην σταθερή φάση περίπου διπλασιάζονται σε σχέση με έναν ασθενή με βάρος σώματος 35 kg, ενώ για ένα ασθενή με βάρος σώματος 100 kg οι συγκεντρώσεις θα ήταν περίπου στο μισό. Το αποτέλεσμα του βάρους σώματος στην έκθεση στο δραστικό συστατικό υποδηλώνει ότι χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πολύ χαμηλό βάρος σώματος κατά την διαδικασία της αύξησης της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έκθεση (AUC_{OT}) στην rivastigmine (και τον μεταβολίτη NAP226-90) ήταν υψηλότερη όταν το

διαδερμικό έμπλαστρο τοποθετείτε στην άνω ράχη, θώρακα ή άνω βραχίονα και περίπου κατά 20-30% χαμηλότερη όταν τοποθετείτε στην κοιλία ή τον μηρό.

Δεν υπήρξε σχετική συσσώρευση της rivastigmine ή του μεταβολίτη NAP226-90 στο πλάσμα, στους ασθενείς με την νόσο του Alzheimer, πέραν αυτών όπου τα επίπεδα πλάσματος ήταν υψηλότερα την δεύτερη μέρα της θεραπείας με διαδερμικό έμπλαστρο σε σχέση με την πρώτη.

Κατανομή

Η δέσμευση της rivastigmine στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι χαμηλή (περίπου 40%). Διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει φαινομενικό όγκο κατανομής μεταξύ 1,8 και 2,7 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς με εμφανή χρόνο ημισυνζωής στο πλάσμα περίπου 3,4 ώρες μετά την αφαίρεση του διαδερμικού εμπλάστρου. Η απέκκριση περιοριζόταν από τον βαθμό απορρόφησης (κινητική flip-flop), το οποίο δικαιολογεί το μεγαλύτερο $t_{1/2}$ μετά το διαδερμικό έμπλαστρο (3,4 ώρες) έναντι των από του στόματος ή ενδοφλεβίων χορηγήσεων (1,4 έως 1,7 ώρες). Ο μεταβολισμός γίνεται κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το μεταβολίτη NAP226-90. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10%). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και *in vitro*, τα μείζονα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ελάχιστα ενέχονται στο μεταβολισμό της rivastigmine. Η ολική κάθαρση της rivastigmine από το πλάσμα ήταν περίπου 130 l/ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δοσολογίας 0,2 mg, ενώ μειώθηκε σε 70 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δοσολογίας 2,7 mg, το οποίο συνάδει με την μη-γραμμική, υπερ-αναλογική φαρμακοκινητική της rivastigmine λόγω κορεσμού στην απέκκριση της.

Η αναλογία AUG*, μεταβολίτη-φαρμάκου ήταν περίπου 0,7 μετά τη χορήγηση του διαδερμικού εμπλάστρου έναντι 3,5 μετά από του στόματος χορήγηση, καταδεικνύοντας έτσι πως πολύ λιγότερος μεταβολισμός πραγματοποιήθηκε στην διαδερμική παρά στην από του στόματος θεραπεία. Μετά την εφαρμογή του διαδερμικού εμπλάστρου σχηματίστηκε λιγότερος NAP226-90 πιθανώς λόγω της έλλειψης προσυστεμικού (ηπατική πρώτη οδός) μεταβολισμού, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση.

Αποβολή

Στα ούρα ανευρίσκονται ίχνη αμετάβλητης rivastigmine; η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους μετά την χορήγηση διαδερμικού εμπλάστρου. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με ^{14}C , η απέκκριση από τους νεφρούς ήταν ταχεία και ουσιαστικά πλήρης (>90%) εντός 24 ωρών. Ποσοστό χαμηλότερο από το 1% της χορηγούμενης δοσολογίας απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ηλικία δεν είχε επίδραση στην έκθεση στην rivastigmine σε ασθενείς με την νόσο του Alzheimer που έκαναν θεραπεία Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σε άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Μετά από του στόματος χορήγηση, η C_{max} της rivastigmine ήταν περίπου 60% υψηλότερη και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσια σε άτομα με ήπια έως μέτρια βεβαρημένη ηπατική λειτουργία από ότι σε υγιή άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη με Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σε άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Μετά από του στόματος χορήγηση, η C_{max} και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσιες σε άτομα με μέτρια επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με υγιή άτομα. Πάντως δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη C_{max} και στη AUC της rivastigmine σε ασθενείς με την νόσο του Alzheimer με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας από του στόματος και τοπικών επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, ποντικούς και σκύλους και χοιρίδια αποκάλυψαν μόνο επιδράσεις συνδεόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Δεν παρατηρήθηκε καμία τοξική δράση στο όργανο-στόχο. Οι μελέτες από του στόματος και τοπικών δόσεων σε πειραματόζωα ήταν περιορισμένες, λόγω της ευαισθησίας των πειραματικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν.

Η rivastigmine δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση σε μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*, με μόνη εξαίρεση μία δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, σε δοσολογία 10⁶ φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική.

Σε μελέτες με τοπική και από του στόματος χορήγηση που έγιναν σε επίμυες και σε μια μελέτη με από του στόματος χορήγηση σε ποντικούς δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης με τη μέγιστη ανεκτή δοσολογία. Η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν περίπου ισοδύναμη με την έκθεση στον άνθρωπο σε υψηλότερες δοσολογίες rivastigmine με κάψουλες και διαδερμικά έμπλαστρα.

Στα πειραματόζωα, η rivastigmine διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς επίμυες και κονίκλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine. Συγκεκριμένες δερματικές μελέτες σε κυοφορούντα θηλυκά πειραματόζωα δεν έχουν γίνει.

Τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine δεν ήταν φωτοτοξικά. Σε κάποιες άλλες μελέτες δερματικής τοξικότητας, εμφανίστηκε ένα ήπιο αποτέλεσμα ερεθισμού στο δέρμα των πειραματόζωων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του ελέγχου. Αυτό μπορεί να καταδεικνύει την πιθανότητα τα Rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα να προκαλούν ήπιο ερύθημα στους ασθενείς. Σε μελέτες οφθαλμικού ερεθισμού σε ποντικούς, η rivastigmine προκάλεσε ερυθρότητα και διόγκωση του επιπεφυκότος, θολερότητα του κερατοειδούς και μύση, επίμονα για 7 ημέρες. Για το λόγο αυτό ο ασθενής/φροντιστής πρέπει να αποφεύγει την επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό του εμπλάστρου (βλ. παράγραφο 4.4).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.4 Κατάλογος εκδόχων

Υποστηρικτικό στρώμα:

- Πολυεστέρας και οξικό άλας αιθυλενίου βινυλίου

Στρώμα τύπου μήτρας που περιέχει το φάρμακο:

- Συγκολλητικό διάλυμα ακρυλικού συμπολυμερούς
- Μυριστικός ισοπροπυλεστέρας

Στρώμα απελευθέρωσης:

- Πολυεστέρας

6.5 Ασυμβατότητες

Προς αποφυγή παρεμβολής στις προσκολλητικές ιδιότητες του διαδερμικού έμπλαστρου, δεν πρέπει να εφαρμόζεται καμία κρέμα, πλύμα ή σκόνη στην περιοχή του δέρματος όπου θα εφαρμοσθεί το φαρμακευτικό προϊόν.

6.6 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Θερμικά σφραγισμένοι φακελλίσκοι από χαρτί / αλουμίνιο / ακρυλονιτριλίου-μεθακρυλικού συμπολυμερούς ελάσματος. Ένας φακελλίσκος περιέχει ένα διαδερμικό έμπλαστρο.

Οι φακελλίσκοι διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 7, 30, 60 και 90 φακελλίσκους. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.7 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Τα χρησιμοποιημένα διαδερμικά έμπλαστρα πρέπει να διπλώνονται στην μέση, με τις κολλητικές πλευρές προς τα μέσα, να τοποθετούνται στον αρχικό φακελλίσκο και να απορρίπτονται με ασφάλεια και όπου δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν παιδιά. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή να επιστραφεί στον φαρμακοποιό σας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,

Leicestershire,
LE11 1EP
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ (ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΗΛΩΝ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ (ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Κατά το χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, η υποβολή των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης ασφαλείας δεν απαιτείται για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν. Ωστόσο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν, εάν το προϊόν περιλαμβάνεται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος (7) της οδηγίας 2001/83 και έχει δημοσιευτεί στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ, παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου ειδικά ως αποτέλεσμα νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου, (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν θα πρέπει να κατατίθενται ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι κατόπιν διαβούλευσης και συμφωνίας με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές κάθε Κράτους Μέλους όπου κυκλοφορεί το RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD. διαδερμικό έμπλαστρο, κατά την εισαγωγή του στην αγορά και μετά, όλοι οι ιατροί οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD. έχουν λάβει ένα πακέτο πληροφοριών που περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς
- Οδηγίες έτσι ώστε να παρέχεται η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς στους ασθενείς και τους φροντιστές

Η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Αφαιρέστε το προηγούμενο έμπλαστρο πριν τοποθετήσετε ΕΝΑ καινούριο έμπλαστρο.
- Μόνο ένα έμπλαστρο την ημέρα.
- Να μην τεμαχίζετε το έμπλαστρο.
- Χρησιμοποιώντας την παλάμη του χεριού σας πιέστε το έμπλαστρο δυνατά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα.
- Πώς χρησιμοποιείται η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς για την καταγραφή της εφαρμογής του εμπλάστρου και την αφαίρεση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο
ριβαστιγμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 διαδερμικό έμπλαστρο των 4,15 cm² περιέχει 7,17 mg rivastigmine και διανέμει 4,6 mg/24 ώρες.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: πολυεστέρα, οξικό άλας αιθυλενίου βινυλίου, συγκολλητικό διάλυμα ακρυλικού
συμπολυμερούς και μυριστικός ισοπροπυλεστέρας

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 διαδερμικά έμπλαστρα
30 διαδερμικά έμπλαστρα
60 διαδερμικά έμπλαστρα
90 διαδερμικά έμπλαστρα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Διαδερμική χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο
rivastigmine
Διαδερμική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 διαδερμικό έμπλαστρο ανά φαιελίσκο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Εφαρμόστε ένα έμπλαστρο την ημέρα. Αφαιρέστε το προηγούμενο έμπλαστρο πριν τοποθετήσετε
ΕΝΑ καινούριο έμπλαστρο.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο
ριβαστιγμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 διαδερμικό έμπλαστρο των 8,3 cm² περιέχει 14,33 mg rivastigmine και διανέμει 9,5 mg/24 ώρες.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: πολυεστέρα, οξικό άλας αιθυλενίου βινυλίου, συγκολλητικό διάλυμα ακρυλικού
συμπολυμερούς και μυριστικός ισοπροπυλεστέρας

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 διαδερμικά έμπλαστρα
30 διαδερμικά έμπλαστρα
60 διαδερμικά έμπλαστρα
90 διαδερμικά έμπλαστρα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Διαδερμική χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο
rivastigmine
Διαδερμική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 διαδερμικό έμπλαστρο ανά φακελλίσκο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Εφαρμόστε ένα έμπλαστρο την ημέρα. Αφαιρέστε το προηγούμενο έμπλαστρο πριν τοποθετήσετε
ένα καινούριο έμπλαστρο.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24h διαδερμικό έμπλαστρο
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24h διαδερμικό έμπλαστρο

rivastigmine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε αυτό το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Πώς να πάρετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Rivastigmine 3M Health Care Ltd. είναι η rivastigmine.

Η rivastigmine ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται αναστολείς της χολινεστεράσης. Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer, συγκεκριμένα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου νεκρώνονται, με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα της νευροδιαβιβαστικής ουσίας ακετυλχολίνης (μια ουσία η οποία επιτρέπει στα νευρικά κύτταρα να επικοινωνούν μεταξύ τους). Η rivastigmine λειτουργεί αναστέλλοντας τα ένζυμα τα οποία διασπούν την ακετυλχολίνη: ακετυλοχολινεστεράση-και βουτυρυλχολινεστεράση. Με την αναστολή αυτών των ενζύμων, το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. επιτρέπει την αύξηση των επιπέδων της ακετυλχολίνης στον εγκέφαλο, βοηθώντας στην μείωση των συμπτωμάτων της νόσου του Αλτσχάιμερ και της άνοιας που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson.

Το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ήπιας έως ελαφρά σοβαρής άνοιας Alzheimer σε ενήλικες ασθενείς, μιας προοδευτικής εγκεφαλικής ανωμαλίας η οποία επηρεάζει σταδιακά την μνήμη, την διανοητική ικανότητα και την συμπεριφορά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Μην χρησιμοποιήσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- σε περίπτωση αλλεργίας στη rivastigmine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είχατε στο παρελθόν αλλεργική αντίδραση σε παρόμοιου τύπου φάρμακο (καρβαμικά παράγωγα).
- σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης η οποία εξαπλώνεται πέρα από το μέγεθος του εμπλάστρου, σε περίπτωση πιο έντονης τοπικής αντίδρασης (όπως φλύκταινες, δερματική φλεγμονή η οποία αυξάνεται, οίδημα) και σε περίπτωση που δεν υπάρχει βελτίωση εντός 48 ωρών μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου.

Εάν αυτό ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας και μην τοποθετήσετε τα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικά έμπλαστρα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.:

- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε ποτέ ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε ποτέ ενεργό έλκος στομάχου.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε ποτέ δυσκολίες στην ούρηση.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε ποτέ επιληπτικούς σπασμούς.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε ποτέ άσθμα ή σοβαρή πάθηση του αναπνευστικού.
- σε περίπτωση που πάσχετε από σπασμούς.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε ποτέ άσθμα ή σοβαρή αναπνευστική νόσο.
- σε περίπτωση που υποφέρετε από τρέμουλο.
- σε περίπτωση που έχετε χαμηλό σωματικό βάρος.
- σε περίπτωση που αντιμετωπίσετε γαστρεντερικές αντιδράσεις όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος) και διάρροια. Μπορεί να παρουσιαστεί αφυδάτωση (απώλεια πολλών υγρών) εάν παρατεταθεί ο έμετος και η διάρροια.
- σε περίπτωση που έχετε διαταραγμένη ηπατική λειτουργία.

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί πιο στενά για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Σε περίπτωση που για αρκετές ημέρες δεν έχετε τοποθετήσει ένα έμπλαστρο, μην τοποθετήσετε το επόμενο, μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Χρήση σε παιδιά και έφηβους

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Rivastigmine 3M Health Care Ltd. στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer.

Άλλα φάρμακα και Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. μπορεί να παρέμβει με αντιχολινεργικά φάρμακα μερικά εκ των οποίων είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των στομαχικών κραμπών ή σπασμών (π.χ. δικυκλομίνη), για την θεραπεία της νόσου του Parkinson (π.χ. αμανταδίνη) ή για την πρόληψη της ταξιδιωτικής αδιαθεσίας (π.χ. διφενιδραμίνη, σκοπολαμίνη ή μεκλιζίνη).

Αν πρόκειται να κάνετε εγχείρηση ενώ χρησιμοποιείτε Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικά έμπλαστρα, ενημερώστε τον γιατρό σας γιατί αυτά μπορεί να επιδεινώσουν τα αποτελέσματα μερικών μυοχαλαρωτικών κατά την διάρκεια της αναισθησίας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος, τα οφέλη από την χρήση του Rivastigmine 3M Health Care Ltd. θα πρέπει να αξιολογηθούν σε σχέση με την πιθανή δράση στο αγέννητο παιδί σας. Το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά την διάρκεια της θεραπείας με Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικά έμπλαστρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν η πάθηση σας, σας επιτρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές με ασφάλεια. Τα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικά έμπλαστρα μπορεί να προκαλέσουν ζάλη και σοβαρή σύγχυση. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή σύγχυση, μην οδηγήσετε, χειριστείτε μηχανές ή κάνετε οποιαδήποτε άλλη δραστηριότητα η οποία απαιτεί την προσοχή σας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:

- **Αφαιρέστε το προηγούμενο έμπλαστρο πριν τοποθετήσετε ΕΝΑ καινούριο έμπλαστρο.**
- **Μόνο ένα έμπλαστρο την ημέρα.**
- **Να μην τερμαχίζετε το έμπλαστρο.**
- **Χρησιμοποιώντας την παλάμη του χεριού σας πιέστε το έμπλαστρο δυνατά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα.**

Πώς να ξεκινήσετε την θεραπεία

Ο γιατρός σας θα σας πει ποιο Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό έμπλαστρο είναι κατάλληλο για εσάς.

- Η θεραπεία συνήθως αρχίζει με Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία είναι Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h. Αν γίνει καλώς ανεκτή, ο θεράπων ιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε 13,3 mg/24 ώρες (αυτή η υψηλή περιεκτικότητα, δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμη από την 3M, αλλά μπορεί να είναι διαθέσιμη στην αγορά από άλλους κατόχους άδειας κυκλοφορίας).
- Να χρησιμοποιείτε μόνο ένα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. έμπλαστρο κάθε φορά και να αντικαθιστάτε το έμπλαστρο με ένα καινούριο μετά από 24 ώρες.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας σας, ο γιατρός μπορεί να προσαρμόσει την δοσολογία σας έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στις ανάγκες σας.

Εάν δεν εφαρμόσατε ένα έμπλαστρο για τρεις ημέρες, μην εφαρμόσετε το επόμενο προτού να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Η θεραπεία με διαδερμικά έμπλαστρα μπορεί να επαναρχίσει με την ίδια δοσολογία εάν η θεραπεία δεν έχει διακοπεί για διάστημα πέραν των τριών ημερών. Αλλιώς ο γιατρός σας θα σας επαναρχίσει την θεραπεία με Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

Το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. μπορεί να χρησιμοποιείται με τροφές, ποτά και αλκοόλ.

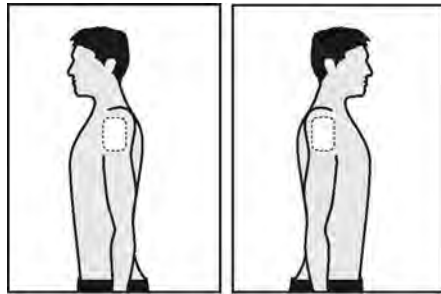
Πού να εφαρμόσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό έμπλαστρο σας

- Πριν εφαρμόσετε ένα έμπλαστρο, βεβαιωθείτε ότι το δέρμα σας είναι, καθαρό, ξηρό, χωρίς τρίχωμα, ελεύθερο από πούδρα, λάδι, ενυδατικό ή λοσιόν που μπορεί να εμποδίσουν την σωστή επικόλληση του εμπλάστρου στο δέρμα σας, ελεύθερο από κοψίματα, εξανθήματα και/ή ερεθισμούς.

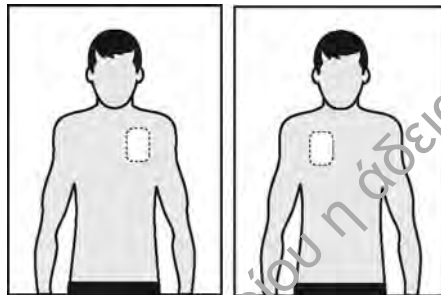
- Αφαιρέστε προσεκτικά οποιοδήποτε υφιστάμενο έμπλαστρο πριν τοποθετήσετε ένα καινούριο. Έχοντας πολλαπλά έμπλαστρα στο σώμα σας πιθανόν να σας εκθέσει σε υπερβολική ποσότητα του φαρμάκου αυτού που μπορεί να είναι δυνητικά επικίνδυνη.
- Εφαρμόστε **ΕΝΑ** έμπλαστρο ημερησίως σε **ΜΟΝΟ ΕΝΑ** από τα ακόλουθα πιθανά σημεία, όπως παρουσιάζονται στα ακόλουθα διαγράμματα:

Κάθε 24 ώρες αφαιρέστε το προηγούμενο έμπλαστρο πριν τοποθετήσετε ΕΝΑ καινούριο έμπλαστρο σε ΜΟΝΟ ΕΝΑ από τα ακόλουθα σημεία.

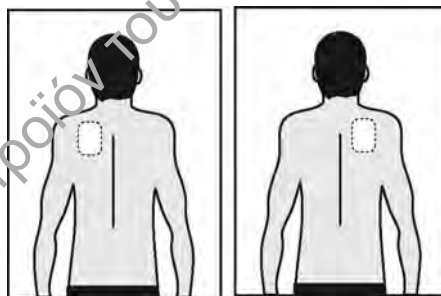
- αριστερό άνω βραχίονα ή δεξιό άνω βραχίονα



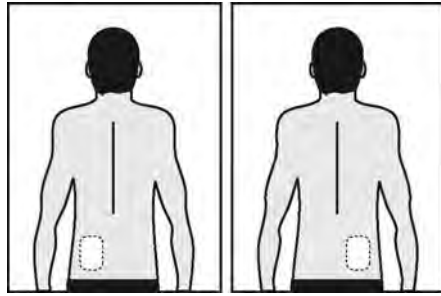
- αριστερό άνω μέρος του θώρακα ή δεξιό άνω μέρος του θώρακα (αποφύγετε το στήθος)



- αριστερή άνω ράχη ή δεξιά άνω ράχη



- αριστερή κάτω ράχη ή δεξιά κάτω ράχη



Όταν αλλάζετε το έμπλαστρο, πρέπει να αφαιρείτε το έμπλαστρο της προηγούμενης ημέρας προτού εφαρμόσετε ένα καινούριο σε μια διαφορετική περιοχή του δέρματος κάθε φορά (για παράδειγμα στη δεξιά μεριά του σώματος σας την μια ημέρα, μετά στην αριστερή την επόμενη ημέρα, και στον άνω κορμό την μια ημέρα, και μετά στον κάτω κορμό την επόμενη ημέρα). Μην εφαρμόσετε ένα έμπλαστρο στην ίδια περιοχή του δέρματος για δεύτερη φορά εντός 14 ημερών.

Πώς να εφαρμόσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό έμπλαστρο σας

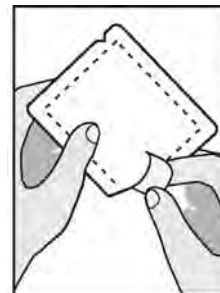
Τα έμπλαστρα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. είναι διαφανή έως ημιδιαφανή, πλαστικά έμπλαστρα τα οποία κολλούν στο δέρμα. Κάθε έμπλαστρο είναι σφραγισμένο σε ένα φακελλίσκο που το προστατεύει μέχρις ότου είστε σε θέση να το τοποθετήσετε. Μην ανοίξετε το φακελλίσκο ή αφαιρέσετε το έμπλαστρο μέχρι αμέσως πριν την τοποθέτηση.

Αφαιρέστε προσεκτικά το υφιστάμενο έμπλαστρο προτού τοποθετήσετε ένα καινούριο.

Ασθενείς οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία για πρώτη φορά και ασθενείς οι οποίοι επαναξεκινούν την θεραπεία με Rivastigmine 3M Health Care Ltd. μετά από διακοπή, παρακαλούνται να ξεκινήσουν με την δεύτερη εικόνα.



- Κάθε έμπλαστρο είναι σφραγισμένο στο δικό του προστατευτικό φακελλίσκο. Πρέπει να ανοίξετε το φακελλίσκο μόνο όταν είστε έτοιμοι να εφαρμόσετε το έμπλαστρο. Κόψτε το φακελλίσκο κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής και αφαιρέστε το έμπλαστρο από τον φακελλίσκο. Ο φακελλίσκος μπορεί να κοπεί σε δύο μέρη



- Η κολλώδης μεριά του εμπλάστρου είναι καλυμμένη από ένα προστατευτικό στρώμα. Αφαιρέστε το ένα τμήμα του προστατευτικού στρώματος και μην αγγίζετε το κολλώδες μέρος του εμπλάστρου με τα δάκτυλα.



- Τοποθετείστε την κολλώδη μεριά του emplastro στην άνω ή κάτω ράχη, άνω ή κάτω βραχίονα ή θώρακα και μετά αφαιρέστε το άλλο τμήμα του προστατευτικού στρώματος.



- Κατόπιν πιέστε το emplastro δυνατά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα χρησιμοποιώντας την παλάμη του χεριού για να βεβαιωθείτε πως οι άκρες έχουν εφαρμόσει καλά.



Εάν αυτό σας βοηθά, μπορείτε να γράψετε για παράδειγμα, την ημέρα της εβδομάδας στο emplastro με ένα λεπτό στυλό διαρκείας.

Το emplastro πρέπει να παραμένει τοποθετημένο μέχρι να αντικατασταθεί με ένα καινούριο. Πιθανό να επιθυμείτε να πειραματιστείτε με διάφορες περιοχές όταν εφαρμόσετε ένα καινούριο emplastro, έτσι ώστε να εντοπίσετε τις πιο άνετες για εσάς περιοχές και αυτές όπου δεν θα υπάρχει τριβή του emplastro με τα ενδύματά σας.

Πώς να αφαιρέσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό emplastro σας

Τραβήξτε απαλά από την μια μεριά το emplastro για να το αφαιρέσετε προσεκτικά από το δέρμα σας. Σε περίπτωση που παραμείνουν υπολείμματα του κολλώδους υλικού στο δέρμα σας, πλύνετε ελαφρά την περιοχή με χλιαρό νερό και σαπούνι ή χρησιμοποιήστε λάδι για βρέφη για να τα αφαιρέσετε. Δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί οινόπνευμα ή άλλα διαλυτικά υγρά (ξεβαφτικό νυχιών ή άλλοι διαλύτες).

Μετά την αφαίρεση του emplastro, πρέπει να πλένονται τα χέρια με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια ή εάν τα μάτια γίνουν κόκκινα μετά τον χειρισμό του emplastro, ξεπλύνετε αμέσως με μπόλικο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν.

Μπορείτε να φοράτε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό emplastro σας όταν κάνετε μπάνιο, το λυμπάτε ή είστε στον ήλιο:

- Τα μπάνιο, το κολύμπι και το ντους δεν πρέπει να επηρεάζουν το emplastro. Βεβαιωθείτε ότι το emplastro δεν χαλαρώνει κατά την διάρκεια αυτών των δραστηριοτήτων.
- Μην εκθέσετε το emplastro σε καμία εξωτερική πηγή θερμότητας (υπερβολική ακτινοβολία, ατμόλουτρα, συσκευές τεχνητού μαυρίσματος) για μεγάλες χρονικές περιόδους.

Τι να κάνετε αν πέσει ένα emplastro

- Εάν το emplastro πέσει, τοποθετήστε ένα καινούριο για το υπόλοιπο της ημέρας, και μετά αντικαταστήστε το emplastro ως συνήθως την ίδια ώρα την επόμενη ημέρα.

Πότε και για πόσο να τοποθετείτε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd. διαδερμικό έμπλαστρο σας

- Για να έχετε ωφέλεια από την θεραπεία σας πρέπει να τοποθετείτε ένα καινούριο έμπλαστρο κάθε ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα της ημέρας.
- Να χρησιμοποιείτε μόνο ένα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. έμπλαστρο κάθε φορά και να αντικαθιστάτε το έμπλαστρο με ένα καινούριο μετά από 24 ώρες.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δοσολογία Rivastigmine 3M Health Care Ltd. από την κανονική

Εάν κατά λάθος τοποθετήσετε περισσότερο από ένα έμπλαστρο, αφαιρέστε όλα τα έμπλαστρα από το δέρμα σας, και μετά ενημερώστε τον γιατρό σας ότι έχετε τοποθετήσει περισσότερο από ένα έμπλαστρο. Μπορεί να απαιτηθεί ιατρική φροντίδα. Σε μερικούς ανθρώπους που κατά λάθος πήραν πολύ μεγάλη ποσότητα Rivastigmine 3M Health Care Ltd. παρατηρήθηκε αδιαθεσία (ναυτία), έμετος, διάρροια, υψηλή αρτηριακή πίεση και παραισθήσεις. Πιθανόν επίσης να παρουσιαστεί αργός καρδιακός παλμός και λιποθυμία.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Αν ξεχάσατε να τοποθετήσετε ένα έμπλαστρο, τοποθετήστε ένα αμέσως. Μπορείτε να τοποθετήσετε το επόμενο έμπλαστρο στην ίδια ώρα την επόμενη ημέρα. Μην τοποθετήσετε δύο έμπλαστρα για να αναπληρώσετε τη δοσολογία που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το έμπλαστρο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενδεχομένως να εμφανίσετε παρενέργειες πιο συχνά όταν ξεκινάτε το φάρμακο σας ή όταν η δοσολογία αυξηθεί. Συνήθως, οι παρενέργειες θα εξαφανισθούν σταδιακά καθώς ο οργανισμός σας θα συνηθίζει στο φάρμακο.

Αφαιρέστε το έμπλαστρο και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρουσιάσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να καταστούν σοβαρές:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς)

- Απώλεια όρεξης
- Αίσθημα ζάλης
- Αίσθημα ανησυχίας ή υπνηλίας
- Ακράτεια ούρων (αδυναμία κατακράτησης ποσότητας ούρων)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς)

- Προβλήματα με τον καρδιακό ρυθμό όπως αργός καρδιακός ρυθμός
- Βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- Στομαχικό έλκος
- Αφυδάτωση (απώλεια πολλών υγρών)
- Υπερκινητικότητα (υψηλά επίπεδα κίνησης, ανησυχία)
- Επιθετικότητα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Πτώση

Πολύ σπάνιες (-μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ασθενείς)

- Δυσκαμψία στα χέρια ή πόδια
- Τρεμούλιασμα στα χέρια

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αλλεργική αντίδραση στο σημείο εφαρμογής του έμπλαστρου, όπως φλύκταινες ή ερεθισμένο δέρμα
- Επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson – όπως τρόμος, ακαμψία και ανόγκασμα
- Φλεγμονή του παγκρέατος – τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν δριμύ πόνο στο ανώτερο μέρος του στομάχου, συχνά με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετο)
- Γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Κρίσεις (σπασμοί)
- Ηπατικές διαταραχές (κίτρινο δέρμα, κιτρίνισμα του λευκού των ματιών, μη φυσιολογικό σκούρο χρώμα ούρων ή ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κόπωση και απώλεια όρεξης)
- Μεταβολές στις εξετάσεις που παρουσιάζουν το πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας
- Αίσθημα νευρικότητας

Αφαιρέστε το έμπλαστρο σας και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρουσιάσετε κάποια από τις πιο πάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με τα σκληρά καψάκια Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ή το πόσιμο διάλυμα και οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν και με τα έμπλαστρα:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς)

- Υπερβολικό σάλιο
- Απώλεια όρεξης
- Αίσθημα νευρικότητας
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- Τρέμουλο ή αίσθημα σύγχυσης
- Αυξημένη εφίδρωση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς)

- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός όπως γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- Δυσκολία στον ύπνο
- Πτώσεις από ατύχημα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Κρίσεις (σπασμοί)
- Έλκος στο έντερο
- Πόνος στο στήθος – αυτό μπορεί να προκληθεί από σπασμό της καρδιάς

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ασθενείς)

- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Φλεγμονή του παγκρέατος – τα σημεία συμπεριλαμβάνουν δριμύ πόνο στο ανώτερο μέρος του στομάχου, συχνά με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετο)
- Αιμορραγία στο έντερο – εμφανίζεται ως αίμα στα κόπρανα ή στον έμετο
- Βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)

- Μερικοί ασθενείς που παρουσίασαν έντονη αδιαθεσία εμφάνισαν ρήξη του σωλήνα που ενώνει το στόμα με το στομάχι (οισοφάγος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στην συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή τον φακελλίσκο μετά την ΛΗΞΗ.. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
- Να μην χρησιμοποιείτε ένα έμπλαστρο εάν παρατηρήσετε σημεία βλάβης.
- Αφού αφαιρέσετε ένα έμπλαστρο, διπλώστε το στην μέση με τις κολλώδεις μεριές προς τα μέσα και μετά πιέστε τα δύο μέρη. Επιστρέψτε το έμπλαστρο στον αρχικό του φακελλίσκο και απαλλαγείτε από αυτό με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να μην μπορούν να το χειριστούν παιδιά. Μην αγγίξετε τα μάτια σας με τα δάκτυλα σας και πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό αφού αφαιρέσετε το έμπλαστρο. Εάν η κοινότητα σας καίει τα οικιακά απόβλητα, μπορείτε να απορρίψετε το έμπλαστρο μαζί με τα οικιακά σας απόβλητα. Αλλιώς, επιστρέψτε τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρα σε ένα φαρμακείο, κατά προτίμηση στην αρχική τους συσκευασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Η δραστική ουσία είναι rivastigmine.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h διαδερμικά έμπλαστρα: Κάθε έμπλαστρο απελευθερώνει 4,6 mg rivastigmine ανά 24 ώρες, είναι 4,15 cm² και περιέχει 7,17 mg rivastigmine.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h διαδερμικά έμπλαστρα: Κάθε έμπλαστρο απελευθερώνει 9,5 mg rivastigmine ανά 24 ώρες, είναι 8,3 cm² και περιέχει 14,33 mg rivastigmine.
- Τα άλλα συστατικά είναι: πολυεστέρας, οξικό άλας αιθυλενίου βινυλίου, συγκολλητικό διάλυμα ακρυλικού συμπολυμερούς, μυριστικός ισοπροπυλεστέρας

Εμφάνιση του Rivastigmine 3M Health Care Ltd. και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα διαδερμικά έμπλαστρα είναι ορθογωνίου σχήματος με στρογγυλεμένες γωνίες, μεγέθους περίπου 2,5 cm επί 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h διαδερμικά έμπλαστρα) ή μεγέθους περίπου 3,5 cm επί 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h διαδερμικά έμπλαστρα)

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο αποτελείται από τρία στρώματα. Ένα συνδυασμό ενός αφαιρούμενου, διαφανούς, αποσπώμενου στρώματος απελευθέρωσης, ενός λειτουργικού στρώματος τύπου μήτρας που περιέχει το φάρμακο, και ενός εξωτερικού υποστηρικτικού στρώματος. Το υποστηρικτικό στρώμα είναι διαφανές έως ημιδιαφανές, με την επισήμανση “R5”(Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο) ή “R10”(Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο)

Ένα διαδερμικό έμπλαστρο είναι σφραγισμένο σε ένα φακελλίσκο. Τα έμπλαστρα διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 7, 30, 60 ή 90 φακελλίσκους. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Enestia
Klôcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον <{μήνας ΕΕΕΕ}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>