

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks transdermaalne plaaster vabastab 24 tunni vältel 4,6 mg rivastigmiini. Üks 4,15 cm² plaaster sisaldab 7,17 mg rivastigmiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Transdermaalne plaaster.

Ristkülikukujulised plaastrid, ümmarguste nurkadega, mõõtmetega ligikaudu 2,5 x 1,8 cm. Iga plaaster koosneb kombineeritud eemaldatavast läbipaistvast poolitatavast kilest, funktsionaalsest adhesiivsest matriitsikihist, mis sisaldab ravimit ja tagumisest kaitsekihist. Tagumine kaitsekint on läbipaistev kuni poolläbipaistev, korduvas mustis märgistus „R5“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri tõve sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama ja selle käiku kontrollima Alzheimeri tõve (dementsuse) diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Diagnoos tuleb panna kehtivatest ravijuhistest lähtuvalt. Sarnaselt iga dementsusega patsientidel alustatava raviga, tohib ravi rivastigmiiniga alustada ainult juhul, kui on olemas hooldaja, kes regulaarselt manustab ravimit ja jälgib ravi käiku.

Annustamine

Transdermaalsed plaastrid	24 tunni jooksul <i>in vivo</i> vabanev rivastigmiini annus
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermaalsele plaastrile hetkel müügiluba ei ole, kuid teistel müügiloo hoidjatel võib see olemas olla.

Algannus

Ravi alustatakse 4,6 mg/24 h-ga.

Säilitusannus

Pärast vähemalt neli nädalat kestnud ravi ja kui see on raviarsti hinnangul hästi talutav, tuleb annust 4,6 mg/24 h suurendada 9,5 mg/24 h-ni, mis on ööpäevane soovitatav efektiivne annus, mille kasutamist tuleb jätkata senikaua, kui patsient saab ravist kasu.

Annuse suurendamine

9,5 mg/24 h on soovitatav ööpäevane säilitusannus, mille kasutamist tuleb jätkata senikaua, kui patsient saab ravist kasu. Kui see on hästi talutav ja pärast vähemalt kuuekuulist ravi 9,5 mg/24 h annusega, võib raviarst kaaluda võimalust suurendada annust 13,3 mg/24 h-ni patsientidel, kellel on soovitusliku ööpäevase efektiivse annuse 9,5 mg/24 h kasutamisel näha märgatavat kognitiivse funktsiooni halvenemist (nt MMSE vähenemine) ja/või funktsionaalset langust (vastavalt arsti hinnangule) (vt lõik 5.1).

Rivastigmiini kliinilist kasu tuleb regulaarselt uuesti hinnata. Ravi katkestamist tuleb kaaluda juhul, kui optimaalse annuse juures ei ole raviefekt enam märgatav.

Kui tekivad seedetrakti kõrvaltoimed, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni nende kõrvaltoimete taandumiseni. Transdermaalsete plaastrite kasutamist võib uuesti alustada samas annuses, kui ravi katkestus ei ole kestnud üle kolme päeva. Vastasel korral tuleb ravi uuesti alustada 4,6 mg/24 h-ga.

Kapslite või suukaudse lahuse vahetamine transdermaalsete plaastrite vastu

Põhinedes suukaudse ja transdermaalse rivastigmiini võrreldavale ekspositsioonile (vt lõik 5.2), võib rivastigmiini kapslite või suukaudse lahuse kasutamisel Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e transdermaalsetele plaastritele üle minna järgmiselt:

- Patsiendi, kes saab suukaudset rivastigmiini annuses 3 mg ööpäevas, võib üle viia 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.
- Patsiendi, kes saab suukaudset rivastigmiini annuses 6 mg ööpäevas, võib üle viia 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.
- Patsiendi, kes saab püsivalt ja talub hästi suukaudset rivastigmiini annuses 9 mg ööpäevas, võib üle viia 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele. Kui suukaudne annus 9 mg ööpäevas ei ole olnud püsiv ja hästi talutav, siis soovitatakse patsient üle viia 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.
- Patsiendi, kes saab suukaudset rivastigmiini annuses 12 mg ööpäevas, võib üle viia 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.

Pärast üle viimist 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele tingimusel, et need on hästi talutavad vähemalt pärast 4 nädalat kestnud ravi, tuleb annust 4,6 mg/24 h suurendada annuseni 9,5 mg/24 h, mis on soovitatav efektiivne annus.

Esimene transdermaalne plaaster soovitatakse manustada viimase suukaudse annuse manustamisele järgneval päeval.

Eripopulatsioonid

- Lapsed: Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e kasutamine Alzheimer'i tõve raviks lastel ei ole asjakohane.
- Alla 50 kg kaaluvad patsiendid: Alla 50 kg kaaluvatel patsientidel tuleb olla eriti ettevaatlik annuse tiitrimisel üle soovitatava efektiivse annuse 9,5 mg/24 h (vt lõiku 4.4). Neil võib esineda rohkem kõrvaltoimeid ning ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu.
- Maksakahjustus: Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuigi ravimi suurenenud ekspositsiooni tõttu, mida on suukaudsete ravimvormide puhul selles patsientide grupis täheldatud, tuleks annustamissoovitusi tiitrimiseks vastavalt individuaalsele taluvusele hoolikalt jälgida, kuna kliiniliselt olulise maksakahjustusega patsiendid võivad kogeda rohkem kõrvaltoimeid. Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõike 4.4 ja 5.2).
- Neerukahjustus: Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuigi ravimi suurenenud ekspositsiooni tõttu, mida on suukaudsete ravimvormide puhul selles patsientide grupis täheldatud, tuleks annustamissoovitusi tiitrimiseks vastavalt individuaalsele

taluvusele hoolikalt jälgida, kuna kliiniliselt olulise neerukahjustusega patsiendid võivad kogeda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Transdermaalseid plaastreid asetatakse üks kord ööpäevas puhtale, kuivale, karvadeta intaktsele tervele nahale üla- või alaselja, õlavarre- või rindkere piirkonnas, kus ei teki hõõrdumist riietega. Transdermaalset plaastrit ei soovitata asetada reie- või kõhupiirkonda, kuna transdermaalse plaastri nendesse piirkondadesse asetamisel on täheldatud rivastigmiini biosaadavuse vähenemist.

Transdermaalset plaastrit ei tohi asetada punetavale, ärritunud või katkisele nahale. Võimaliku nahaärrituse vältimiseks tuleb hoiduda plaastri täpselt samasse kohta asetamisest 14 päeva jooksul.

Patsiente ja hooldajaid tuleb oluliste manustamisjuhiste kohta instrueerida:

- Eelmise päeva plaaster tuleb eemaldada iga kord enne uue plaastri panekut (vt lõik 4.9).
- Plaaster tuleb uue vastu vahetada iga 24 tunni järel. Korraga tohib asetada ainult ühe transdermaalse plaastri (vt lõik 4.9).
- Plaaster tuleb suruda vähemalt 30 sekundiks tihedalt vastu nahka, kuni selle servad on korralikult kinnitunud.
- Kui plaaster tuleb ära, tuleb ülejäänud päevaks panna uus plaaster ning see järel tuleb see vahetada järgmisel päeval tavapärasel ajal.
- Plaastrit võib kasutada igapäevastes olukordades, kaasa arvatud vannis käies ja kuumas ilmaga.
- Plaaster ei tohi pikema aja jooksul puutuda kokku mingite väliste soojusallikatega (nt tugev päikese kiirgus, saunad, solaarium).
- Plaastrit ei tohi tükkideks lõigata.

4.3 Vastunäidustused

Selle ravimi kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine rivastigmiini, teiste karbamaadi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Varasemad manustamiskoha reaktsioonid, mis viitavad rivastigmiini plaastritega seotud allergilisele kontaktdermatiidile (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suuremate annuste kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt suurenevad, eriti annuse muutmisel. Kui ravi katkeb rohkem kui kolmeks päevaks, tuleks seda uuesti alustada 4,6 mg/24 h-ga.

Ravimi väärkasutamine ja üleannustamist põhjustavad kasutamisevead

Ravimi väärkasutamine ja vead Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalse plaastri annustamisel on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid, mis mõningatel juhtudel on vajanud hospitaliseerimist ja harva on lõppenud surmaga (vt lõik 4.9). Peamised ravimi väärkasutamise ja annustamise vigade juhtumid kätkevad endas uue plaastri panemisel vana plaastri mitte eemaldamist ja samaaegselt mitme plaastri kasutamist. Patsiente ja hooldajaid tuleb Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalse plaastri oluliste manustamisjuhiste kohta instrueerida (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

Seedetrakti häired nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus on seotud annusega ning võivad tekkida ravi alustamisel ja/või annuse suurendamisel (vt lõik 4.8). Need kõrvaltoimed esinevad sagedamini naistel. Patsiente, kellel esineb pikalt kestnud oksendamise või kõhulahtisuse tagajärjel tekkinud dehüdratsiooni ilminguid või sümptomeid, võib diagnoosimisel ravida viivitamatult intravenoossete vedelike manustamisega ja annuse vähendamise või ravi katkestamisega. Dehüdratsioonil võivad olla tõsised tagajärjed.

Kehakaalu vähenemine

Alzheimeri tõvega patsientide kehakaal võib koliinesteraasi inhibiitorite (sh rivastigmiini) kasutamise ajal väheneda. Ravi ajal Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastritega tuleb jälgida patsiendi kehakaalu.

Teised kõrvaltoimed:

Ettevaatlik peab olema Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite määramisel:

- patsientidele, kellel on siinussõlme nõrkuse sündroom või ülejuhtehäired (sinuatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad) (vt lõik 4.8)
- patsientidele, kellel on äge mao- või kaksteistsõrmikuhaavand või esineb eelsoodumus nende tekkeks, kuna rivastigmiin võib suurendada maohappe sekretsiooni (vt lõik 4.8)
- patsientidele, kellel on eelsoodumus uriinipeetuse või krampide tekkeks, kuna kolinomimeetikumid võivad neid seisundeid esile kutsuda või raskendada.
- patsientidele, kellel on anamneesis astma või obstruktiivne kopsuhaigus.

Manustamiskoha nahareaktsioonid:

Manustamiskoha nahareaktsioonid võivad esineda rivastigmiini plaastrite kasutamise korral ja on raskusastmelt harilikult kerged või mõõdukad. Patsiente ja hooldajaid tuleb vastavalt juhendada.

Need reaktsioonid iseenesest ei ole sensibiliseerumise tunnuseks. Siiski võib rivastigmiini plaastrite kasutamine viia allergilise kontaktdermatiidi tekkimiseni.

Allergilist kontaktdermatiiti tuleks kahtlustada, kui manustamiskoha reaktsioonid levivad plaastri pindalast suuremaks, kui on märke raskemast paiksest reaktsioonist, nt süvenev nahapunetus, turse, paapulid, vesiikulid) ja kui sümptomid ei parane märgatavalt 48 tunni jooksul pärast plaastri eemaldamist. Sellistel juhtudel tuleks ravi lõpetada (vt lõik 4.3).

Patsiendid, kellel tekib manustamiskoha reaktsioon, mis viitab rivastigmiini plaastriga seotud allergilisele kontaktdermatiidile ja kes siiski vajavad ravi rivastigmiiniga, tuleks suukaudsele rivastigmiinile üle viia ainult pärast negatiivset allergiatesti ja koos põhjaliku meditsiinilise jälgimisega. On võimalik, et mõned rivastigmiini plaastrite kasutamisega rivastigmiini suhtes sensibiliseerunud patsiendid ei saa kasutada rivastigmiini üheski ravimvormis.

Turuletulekujärgselt on üksikutel juhtudel teatatud patsientidest, kellel on rivastigmiini manustamisel esinenud dissemineeritud naha ülitundlikkuse reaktsioone olenemata manustamisviisist (suukaudne, transdermaalne). Sellistel juhtudel tuleks ravi katkestada (vt lõik 4.3).

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud:

Rivastigmiin võib põhjustada ekstrapüramidaalsümptomite süvenemist või tekkimist.

Pärast Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite käsitlemist tuleb vältida käte kokkupuudet silmadega (vt lõik 5.3). Pärast plaastri eemaldamist tuleb käsi pesta vee ja seebiga. Kokkupuutel silmadega või juhul kui silmad punetavad pärast plaastri käsitlemist, loputada silmi koheselt rohke veega ja otsida arstiabi kui sümptomid ei leevene.

Eripopulatsioonid:

- Patsientidel kehakaaluga alla 50 kg võib esineda rohkem kõrvaltoimeid ning ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu (vt lõik 4.2). Nendel patsientidel tuleb annust hoolikalt tiitrida ja jälgida kõrvaltoimete suhtes (nt tugev iiveldus või oksendamine) ning kaaluda mainitud kõrvaltoimete tekkimisel säilitusannuse vähendamist 4,6 mg/24 h transdermaalsele plaastrile.
- Maksakahjustus: Kliiniliselt olulise maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Nendel patsientidel tuleb kaaluda 4,6 mg/24 h transdermaalse plaastri kasutamist nii alg- kui ka **maksimaalse** annusena.
- Neerukahjustus: Kliiniliselt olulise neerukahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Nendel patsientidel tuleb kaaluda 4,6 mg/24 h transdermaalse plaastri kasutamist nii alg- kui ka maksimaalse annusena.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e transdermaalsete plaastritega ei ole spetsiifilisi koostoimeuuringuid läbi viidud.

Rivastigmiin kui koliinesteraasi inhibiitor võib anesteesia ajal tugevdada suksinüülkoliini tüüpi lihasrelaksantide toimet. Anesteetikumide valimisel on soovitatav ettevaatus. Arvestada võib ka võimaliku annuse kohandamise või ravi ajutise katkestamise vajadusega.

Farmakodünaamilistest toimetest lähtuvalt ei tohi rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetiliste ainetega ning võimalik on toime antikolinergiliste ravimpreparaatide efektiivsusele.

Uuringutes osalenud tervetel vabatahtlikel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid suukaudse rivastigmiini ning digoksiini, varfariini, diasepaami või fluoksetiini vahel. Suukaudse rivastigmiini manustamine ei mõjuta varfariini toimet pikenenud protrombiiniaega. Digoksiini ja suukaudse rivastigmiini koos manustamisel ei täheldatud kahjustavat toimet südame juhtesüsteemile.

Rivastigmiini manustamist koos sageli kasutatavate ravimpreparaatidega, nagu antatsiidid, antiemeetikumid, diabeediravimid, tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid, beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, inotroopse toimega ained, stenokardiaravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, östrogeenid, valuvaigistid, bensodiasepiinid ja antihistamiinikumid, ei seostatud rivastigmiini farmakokineetika muutuste või suurenenud riskiga kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete tekkeks.

Rivastigmiini metabolismi arvestades pole metaboolsed koostoimed teiste ravimpreparaatide vahel tõenäolised, kuigi rivastigmiin võib pärssida teiste ravimite biotransformatsiooni butüürlkoliinesteraasi poolt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivastigmiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Peri- ja postnataalsetes uuringutes rottidega täheldati tiinuse aja pikenedamist. Rivastigmiini ei tohi raseduse ajal kasutada välja arvatud juhul kui see on hädavajalik.

Imetamine

Rivastigmiin eritub loomadel piima. Pole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiini kasutada naistel last rinnaga toita.

Fertiilsus

Toimet viljakusele või embrüo/loote arengule täheldati rottidel ja küülikutel ainult emasloomale toksiliste annuste kasutamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimeri tõbi võib põhjustada autojuhtimise ja masinatega töötamise võime järkjärgulist halvenemist. Lisaks võib rivastigmiin põhjustada minestust või deliiriumi. Selle tulemusena omab rivastigmiin kergemat või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Seetõttu peab raviarst regulaarselt hindama rivastigmiinravi saavate dementsusega patsientide võimet juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Manustamiskoha reaktsioonid (tavaliselt kerge kuni mõõdukas manustamiskoha erüteem) on kõige sagedasemad rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed. Järgmised kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seedetrakti häired, sh iiveldus ja oksendamine.

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida kirjeldati 854 Alzheimeri tõvega patsiendil, keda raviti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo- ja aktiivkontrollitud kliinilistes uuringutes rivastigmiini transdermaalsete plaastritega kestvusega 24...48 nädalat ja turuletulekujärgetest andmetest.

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Anoreksia, söögiisu vähenemine
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Ärevus, depressioon, deliirium, ärritus
Aeg-ajalt	Agressiivsus
Teadmata	Hallutsinatsioonid, rahutus
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu, sünnikoop, pearinglus
Aeg-ajalt	Psühhomotoorne ülitundlikkus
Väga harv	Ekstrapüramidaalsed sümptomid
Teadmata	Parkinson'i tõve süvenemine, krampid
Südame käired	
Aeg-ajalt	Bradükardia
Teadmata	Atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus, tahhükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired	
Teadmata	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu
Aeg-ajalt	Maohaavand
Teadmata	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit, maksa funktsionaalsete testide näitajate tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve
Teadmata	Kihelus, erüteem, nõgestõbi, villid, allergiline dermatiit, ülitundlikkusreaktsioonide dissemineerumine nahal
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Kusepidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt	Manustamiskoha nahareaktsioonid (nt manustamiskoha punetus, sügelus, turse, nahapõletik manustamiskohas, ärritusnähud manustamiskohas), asteenilised seisundid (nt väsimus, astenia), palavik, kehakaalu langus
Harv	Kukkumine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kui ülalmainitud platseebokontrollitud uuringus kasutati suuremaid annuseid kui 13,3 mg/24 h, täheldati unetust ja südamepuudulikkust sagedamini kui 13,3 mg/24 h või platseebo kasutamisel, mis viitab sõltuvusele annusest. Samas ei esinenud neid kõrvaltoimeid sagedamini rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kui platseebo puhul.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud ainult rivastigmiini kapslite ja suukaudse lahuse kasutamisel ja mitte rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kliinilistes uuringutes: unisus, halb enesetunne, treemor, segasus, suurenenud higistamine (sage), kaksteistsõrmikuhaavandid, stenokardia (harv), seedetrakti verejooks (väga harv) ning üksikjuhtudel söögitoru rebendiga seotud tõsine oksendamine (teadmata).

Nahaärritus

24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus hinnati igal visiidil nahareaktsioonide esinemist, kasutades nahaärrituse hindamisskaalat, mis võttis arvesse manustamiskohas esinevat punetust, turset, ketendust, lõhesid, sügelust ja valu/torkimis-/põletustunnet. Kõige sagedamini täheldatud sümptom oli punetus, mis enamikel patsientidel kadus 24 tunni jooksul. 24-nädalases topeltpimeuuringus olid rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisel kõige sagedamini täheldatud sümptomid (nahaärrituse hindamisskaala) väga kerge (21,8%), kerge (12,5%) või mõõdukas (6,5%) punetus või väga kerge (11,9%), kerge (7,3%) või mõõdukas (5,0%) sügelus. Rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite puhul kõige sagedamini täheldatud tõsised sümptomid olid sügelus (1,7%) ja punetus (1,1%). Enamus nahareaktsioone piirdus manustamiskohaga ning nende tõttu lõpetas ravi ainult 2,4% patsientidest rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ravigrupis.

48-nädalases aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus kaasati nahaärrituse juhtud patsiendi või hooldaja poolt teatatud kõrvaltoimetena. Kõige sagedamini teatatud nahaärrituse juhtumid 24-nädalase topeltpimedas uuringuperioodi jooksul rivastigmiini 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ja rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastritega olid vastavalt manustamiskoha punetus (5,7% vs 4,6%) ja manustamiskoha sügelus (3,6% vs 2,8%). Protsendid vähenesid aja jooksul (>24 nädalat) nii rivastigmiini 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kui ka rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ravirühmas: vastavalt manustamiskoha punetus (0,8% vs 1,6%) ja manustamiskoha sügelus (0,4% vs 1,2%). Manustamiskoha sügelus tingis mõlemas ravigrupis 48-nädalase topeltpimedas ravifaasi käigus 1,1% patsientidest ravi katkestamise. Manustamiskoha reaktsioonid olid peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega ja liigitati raskeks vähem kui 2% patsientidest.

Otsest nahaärrituse juhtumite määra, millest teatati kõigis nendes uuringutes, ei saa võrrelda, kuna andmete kogumise meetodid on erinevad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamuse suukaudse rivastigmiini tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud sümptomeid ega kaebusi ning peaaegu kõik patsiendid jätkasid ravi rivastigmiiniga. Sümptomitena esines iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, hüpertensiooni ja hallutsinatsioone. Kuna koliinesteraasi inhibiitorid omavad vagotoonset toimet südame löögisagedusele, võivad tekkida ka bradükardia ja/või minestus. Ühel juhul võeti sisse 46 mg suukaudset rivastigmiini; konservatiivse ravi järgselt paranes patsient täielikult 24 tunniga. Turuletulekujärgselt on teatatud Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite ebaõigest kasutamisest/annustamisvigadest (mitme plaastri samaaegne kasutamine) tingitud üleannustamisest. Nende juhtude puhul kirjeldatud tüüpilised sümptomid on sarnased rivastigmiini suukaudsete ravimvormide üleannustamise puhul kirjeldatuga.

Ravi

Kuna rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 3,4 tundi ja atsetüülkoliinesteraasi pärssimise kestus ligikaudu 9 tundi, soovitakse asümptomaatilise üleannustamise korral kõik Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsed plaastrid otsekohe naha küljest eemaldada ning järgneva 24 tunni

jooksul ei tohi rohkem transdermaalseid plaastreid kasutada. Rasket iiveldust ja oksendamist põhjustava üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide kasutamist. Teiste kõrvaltoimete puhul on sümptomaatiline ravi vajadusel.

Väga suure üleannustamise korral võib manustada atropiini. Algannusena on soovitatav manustada veeni 0,03 mg/kg atropiinsulfaati, edasised annused olenevad kliinilisest vastusreaktsioonist. Skopolamiini kasutamist antidoodina ei soovitata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, koliinesteraasi inhibiitorid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butüürlkoliinesteraasi inhibiitor, mille arvatavaks toimeks on kolinergilise närviimpulsi ülekande soodustamine säilinud funktsiooniga kolinergilistest neuronitest vabanenud atsetüülkoliini degradatsiooni aeglustamise tulemusena. Seega võib rivastigmiin parandada kolinergiliselt vahendatud kognitiivseid häireid dementsuse puhul, mis kaasnevad Alzheimeri tõvega.

Rivastigmiin moodustab märklaudensüümiga kovalentse sidemega kompleksi, inaktiveerides selle ajutiselt. Tervetel noortel meestel vähendab 3 mg suukaudne annus atsetüülkoliinesteraasi (AChE) aktiivsust liikvoris esimese 1,5 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajateni ligikaudu 9 tunni möödumisel maksimaalse pärssiva toime saavutamisest. Alzheimeri tõvega patsientidel oli atsetüülkoliinesteraasi pärssimine liikvoris annusest sõltuv kuni suukaudse annuseni 6 mg kaks korda päevas, mis on suurim uuritud annus. Butüürlkoliinesteraasi aktiivsuse pärssimine liikvoris oli 14 suukaudset rivastigmiinravi saanud Alzheimeri tõvega patsiendil sarnane atsetüülkoliinesteraasiga saadud näitajale.

Alzheimeri tõve kliinilised uuringud

Rivastigmiini transdermaalsete plaastrite efektiivsust Alzheimeri dementsusega patsientidel on demonstreeritud 24-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga põhiuuringus ja selle avatud jätku-uuringus ning 48-nädalases topeltpimedas võrdlevas platseebo uuringus.

24-nädalane platseebokontrolliga uuring

Sellesse platseebo uuringusse kaasatud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10...20. Efektiivsuse hindamiseks kasutati sõltumatuid erialaspetsiifilisi hindamismeetodeid, mida rakendati kindlate aja vahemike järel 24-nädalase raviperioodi jooksul. Nendeks olid ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi), ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, patsiendile laiahaardelise üldhinnangu andmine arsti poolt, hõlmab ka hooldajalt saadud andmeid) ja ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, hooldajapoolne hinnang igapäevategevustele, sealhulgas isiklik hügieen, söömine, riietumine, kodutööd, nagu poes käimine, orienteerumisevõime, orienteerumine ümbritseva suhtes ja ka rahaga seotud tegevused jne). Kokkuvõtte kolme hindamismeetodi 24 nädala tulemustest on toodud tabelis 2.

Tabel 2.

	Rivastigmiini transdermaalsed plaastrid 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmiini kapslid 12 mg ööpäevas N = 256	Platseebo N = 282
ITT-LOCF populatsioon			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)

Keskmine algväärtus ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-väärtus versus platseebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Keskmine skoor ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-väärtus versus platseebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Keskmine algväärtus ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Keskmine muutus nädalas 24 ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-väärtus versus platseebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 versus platseebo

ITT: *Intent-To-Treat* (ravikavastusega grupp); LOCF: *Last Observation Carried Forward*

¹ Põhineb statistilisel analüüsil ANCOVA, kus ravi ja riik on faktorid ning algväärtus ühismuutuja. Negatiivsed ADAS-Cog muutused näitavad paranemist. Positiivsed ADCS-ADL muutused näitavad paranemist.

² Põhineb CMH testil (van Elteren test) riigi järgi. ADCS-CGIC skoor <4 näitab paranemist.

Tabelis 3 on toodud kliiniliselt olulise ravivastuse saavutanud patsientide kohta kogutud andmed 24-nädalasest platseebokontrolliga uuringust. Kliiniliselt olulist paranemist defineeriti *a priori* kui ADAS-Cog vähemalt 4-punktilist paranemist ning ADCS-CGIC ja ADCS-ADL mitte halvenemist.

Tabel 3

	Kliiniliselt olulise ravivastusega patsiendid (%)		
	Rivastigmiini transdermaalsed plaastrid 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmiini kapslid 12 mg ööpäevas N = 256	Platseebo N = 282
ITT-LOCF populatsioon			
ADAS-Cog paranemine vähemalt 4 punkti ning ADCS-CGIC ja ADCS-ADL mitte halvenemine	17,4	19,0	10,5
p-väärtus versus platseebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus platseebo

Nagu on näidanud lahterdatud modelleerimine, saavutati 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisel sarnane ekspositsioon nagu 12 mg ööpäevase annuse suukaudsel manustamisel.

48-nädalane aktiivne võrdlev kontrolluuring

Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10...24. Uuringu eesmärgiks oli võrrelda 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite efektiivsust 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastritega 48-nädalase topeletpimeda raviperioodi käigus Alzheimeri tõvega patsientidel, kellel ilmnes pärast 24...48 nädalast avatud raviperioodi funktsionaalset ja kognitiivset langust, kasutades säilitusannusena 9,5 mg/24 h transdermaalseid plaastreid. Funktsionaalset langust hinnati uurija poolt ning kognitiivset langust määratleti kui MMSE skoori vähenemist ≥2 punkti eelmisest arsti visiidist või ≥3 punktilist vähenemist algväärtusest. Efektiivsuse hindamiseks kasutati sõltumatuid erialaspetsiifilisi hindamismeetodeid, mida rakendati kindlate ajavahemike järel 24-nädalase raviperioodi jooksul. Nendeks olid ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi) ja ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*), mis hindab

instrumentaalseid tegevusi, mis sisaldavad rahadega seonduvat, söögivalmistamist, poes käimist, võimet ümbritsevas orienteeruda ja võimet olla ilma järelvalveta. Kokkuvõtte kolme hindamismeetodi 24 nädala tulemustest on toodud tabelis 4.

Populatsioon/Visiit		Rivastigmiin 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmiin 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmiin 13,3 mg/24 h		Rivastigmiin 9,5 mg/24 h
		n	Kesk- mine	n	Kesk- mine	DLSM	95% CI	p-väärtus
ADAS-Cog								
LOCF	Algväärtus	264	34,4	268	34,9			
	DB 48. nädal							
	Väärtus	264	38,5	268	39,7			
	Muutus	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Algväärtus	265	27,5	271	25,8			
	48. nädal							
	Väärtus	265	23,1	271	19,6			
	Muutus	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

CI – usaldusvahemik.

DLSM – vähimruutude keskmise erinevus.

LOCF – viimane tehtud jälgimine.

ADAS-cog skoorid: DLSM-i negatiivne erinevus näitab rivastigmiin 13,3 mg/24 h –ga suuremat paranemist kui rivastigmiin 9,5 mg/24 h –ga.

ADCS-IADL skoorid: DLSM-i positiivne erinevus näitab rivastigmiin 13,3 mg/24 h –ga suuremat paranemist kui rivastigmiin 9,5 mg/24 h –ga.

N on patsientide arv, kellel võeti algväärtuse hinnang (viimane hinnang esialgses avatud faasis) ja vähemalt üks algväärtuse järgne hinnang (LOCF jaoks).

DLSM, 95% CI ja p-väärtused põhinevad ANCOVA (kovariantsuse analüüs) mudelil kohandatud riigile ning algtaseme ADAS-Cog skoorile.

* p<0.05

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rivastigmiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Alzheimeri tõve ravis (informatsiooni kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivastigmiini imendumine rivastigmiini transdermaalsetest plaastritest on aeglane. Pärast esimese annuse manustamist on ravimi kontsentratsioon plasmas määratav 0,5...1 tunni möödudes. C_{max} saabub 10...16 tunni pärast. Pärast maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamist väheneb see aeglaselt ülejäänud 24-tunnise manustamisperioodi jooksul. Korduval manustamisel (nt püsikontsentratsiooni faasis) toimub pärast eelmise transdermaalse plaastri uue vastu vahetamist esialgu plasmakontsentratsiooni aeglane vähenemine keskmiselt 40 minuti jooksul, kuni ravimi imendumine uuest transdermaalsest plaastrist on kiirem kui eliminatsioon ning plasmataase hakkab uuesti tõusma, et saavutada maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 8 tunni möödudes. Püsikontsentratsiooni faasis moodustab minimaalne plasmakontsentratsioon umbes 50% maksimaalsest plasmakontsentratsioonist, erinevalt suukaudsest manustamisest, kus kontsentratsioon väheneb annuste vahepeal peaaegu nullini. Kuigi rivastigmiini ekspositsioon (C_{max} ja AUC) on vähem väljendunud kui suukaudse ravimvormi kasutamisel, suureneb see üleproportsionaalselt teguri 2,6 ja 4,9 võrra 4,6 mg/24 h-lt 9,5 mg/24 h-le ja 13,3 mg/24 h ülemineku järgselt vastavalt. Fluktuatsiooniindeks (FI) – suhteline erinevus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) oli 0,58 ja 0,77 vastavalt rivastigmiini 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ja rivastigmiini 9,5 mg/24 h ja 0,72 rivastigmiini 13,3 mg/24 h

transdermaalsete plaastrite puhul, mis näitab palju väiksemat erinevust minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni vahel kui pärast suukaudse ravimvormi manustamist ($FI = 3,96$ (6 mg ööpäevas) ja 4,15 (12 mg ööpäevas)).

Transdermaalsest plaastrist 24 tunni jooksul (mg/24 h) vabanevat rivastigmiini annust ei saa otseselt võrdsustada kapslis sisalduva rivastigmiini hulgaga (mg) vastavalt 24 tunni jooksul saavutatud plasmakontsentratsioonile.

Rivastigmiini ühekordse annuse farmakokineetiliste näitajate (normaliseeritud annuse/kg kehakaalu kohta järgi) interindividuaalne varieeruvus oli 43% (C_{max}) ja 49% (AUC_{0-24h}) pärast transdermaalse plaastri manustamist ning vastavalt 74% ja 103% pärast suukaudse ravimvormi manustamist. Püskontsentratsiooni uuringus Alzheimeri dementsusega patsientidel oli maksimaalne interindividuaalne varieeruvus 45% (C_{max}) ja 43% (AUC_{0-24h}) transdermaalse plaastri kasutamisel ning vastavalt 71% ja 73% pärast suukaudse ravimvormi manustamist.

Alzheimeri tõvega patsientidel täheldati seost toimeaine püskontsentratsiooni faasi ekspositsiooni (rivastigmiin ja metaboliit NAP226-90) ning kehakaalu vahel. Võrreldes 65 kg kaaluva patsiendiga on 35 kg kaaluval patsiendil rivastigmiini püskontsentratsiooni faasi kontsentratsioon ligikaudu kahekordne, samal ajal kui 100 kg kaaluval patsiendil on kontsentratsioon poole väiksem. Kehakaalu mõju toimeaine ekspositsioonile näitab, et annuse suurendamisel on erilist tähelepanu vaja pöörata väga väikese kehakaaluga patsientidele (vt lõik 4.4).

Rivastigmiini (ja metaboliidi NAP266-90) ekspositsioon (AUC_{∞}) oli suurim transdermaalse plaastri asetamisel ülaseljale, rindkerele või õlavarrele ning ligikaudu 20...30% madalam asetamisel kõhu- või reiepiirkonda.

Alzheimeri tõvega patsientidel ei täheldatud rivastigmiini või metaboliidi NAP266-90 olulist kuhjumist plasmas, välja arvatud see, et transdermaalsete plaastrite kasutamise teisel päeval oli ravimi plasmakontsentratsioon suurem kui esimesel.

Jaotumine

Rivastigmiini seonduvus plasmavalkudega on vähene (ligikaudu 40%). Ta läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja tema jaotusruumala on vahemikus 1,8...2,7 l/kg.

Biotransformatsioon

Rivastigmiin metaboliseerub kiiresti ja ulatuslikult, pärast transdermaalse plaastri eemaldamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 3,4 tundi. Eliminatsiooni limiteeris imendumise kiirus (*flip-flop* kineetika), mis seletab pikemat poolväärtusaega pärast transdermaalse plaastri manustamist (3,4 tundi) võrreldes suukaudse või veenisisesega manustamise järgse ajaga (1,4...1,7 tundi). Rivastigmiin metaboliseerub peamiselt koliinesteraasi vahendatud hüdrolyüsi teel metaboliidiks NAP226-90. *In vitro* päsib nimetatud metaboliit atsetüülkoliinesteraasi minimaalselt (<10%). *In vitro* ja loomkatsete andmetel on põhilised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismiga minimaalselt seotud. Rivastigmiini plasma üldkliirens oli pärast 0,2 mg intravenoosse annuse manustamist ligikaudu 130 l/h ja vähenes pärast 2,7 mg intravenooset annust 70 l/h-ni, mis on kooskõlas rivastigmiini mittelineaarse üleproportsionaalse farmakokineetikaga eliminatsiooni küllastumise tõttu.

Metaboliidi–ravimi AUC_{∞} suhe oli ligikaudu 0,7 pärast transdermaalse plaastri kasutamist ja 3,5 pärast suukaudset manustamist, mis näitab, et nahakaudse manustamise järgselt toimub metabolism vähemal määral kui pärast suukaudset manustamist. Transdermaalse plaastri kasutamise järgselt moodustub vähem NAP226-90 (arvatavasti presüsteemse metabolismi (esmise maksapassaaži) puudumise tõttu) suukaudse manustamisega võrreldes.

Eritumine

Muutumatul kujul rivastigmiini leidub uriinis minimaalsetes kogustes; metaboliitide eritumine neerude kaudu on põhiline eliminatsioonitee transdermaalse plaastri kasutamise järgselt. Pärast ^{14}C -

rivastigmiini suukaudset manustamist oli renaalne eliminatsioon kiire ja peaaegu täielik (>99%) 24 tunni jooksul. Alla 1% manustatud annusest eritub väljaheitega.

Eakad patsiendid

Vanus ei mõjutanud rivastigmiini ekspositsiooni Alzheimeri tõvega patsientidel, kes kasutasid rivastigmiini transdermaalseid plaastreid.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamist uuritud. Pärast suukaudset manustamist oli kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% kõrgem ja AUC üle kahe korra suurem kui tervetel isikutel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamist uuritud. Pärast suukaudset manustamist olid rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC mõõduka neerukahjustusega Alzheimeri patsientidel üle kahe korra suuremad kui tervetel isikutel; samas raske neerukahjustusega Alzheimeri patsientidel rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudse ja paikse korduvtoksilisuse uuringutes hiirte, rottide, küülikute, koerte ja merisigadega täheldati vaid tugevnenud farmakoloogilisest toimest tingitud nähte. Organspetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Loomkatsetes oli suukaudne ja paikne manustamine piiratud kasutatud loomaliikide tundlikkuse tõttu.

Tavapärastes *in vitro* ja *in vivo* testides ei olnud rivastigmiin mutageense toimega, v.a kromosomaalse aberratsiooni testis inimese perifeersete lümfotsüütidega annuses, mis ületas 10^4 korda kliiniliselt kasutatud maksimaalse annuse. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne.

Kartsinogeenset toimet ei leitud suukaudse ja paikse manustamise uuringutes hiirtel ja suukaudse manustamise uuringus rottidel maksimaalse talutava annuse kasutamisel. Rivastigmiini ja tema metaboliitide ekspositsioon oli peaaegu samaväärne inimestel saavutatava ekspositsiooniga rivastigmiini kapslite ja transdermaalsete plaastrite kasutamisel suurimas annuses.

Loomadel läbib rivastigmiin platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Suukaudselt manustatud ravimiga uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel ei andnud viiteid rivastigmiini teratogeensusele. Spetsiifilisi nahakaudse manustamise uuringuid ei ole tiinete loomadega läbi viidud.

Rivastigmiini transdermaalsed plaastrid ei olnud fototoksilised. Mõnedes teistes dermaalse toksilisuse uuringutes täheldati kerget ärritavat toimet laboriloomade (sh kontrollgrupi loomade) nahale. See võib viidata rivastigmiini transdermaalsete plaastrite võimalikule kerget erüteemi põhjustavale toimele. Kui ravimit manustati küüliku silmadesse esmastes silmärrituse uuringutes, põhjustas rivastigmiin sidekesta punetust ja turset, sarvkesta hägusust ja mioosi, mis püsis 7 päeva. Seetõttu peab patsient/hooldaja pärast plaastri käsitlemist vältima kokkupuudet silmadega (vt lõik 4.4).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tagakül:

Polüester ja etüülvinüülatsetaat

Adhesiivne matriitskiht:

Akrülaatkopolümeer adhesiiv

Isopropüülmüristaat

Ravimit vabastav kiht:

Polüester

6.2 Sobimatus

Et mitte muuta transdermaalse plaastri adhesiivseid omadusi, ei tohi nahapiirkonnas, kuhu asetatakse ravimplaaster, kasutada kreemi, kehapiima ega puudrit.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuumsuletud kotikesed, mis on valmistatud paber/alumiinium/akrüloonnitriil-metakrülaatkopolümeerlaminaadist. Üks kotike sisaldab ühte transdermaalset plaastrit.

Saadaval 7, 30, 60 ja 90 kotikest pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutatud transdermaalsed plaastrid tuleb kokku murda (kleepuv pind seespool), panna tagasi kotikesse ja ohutult minema visata ning hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Kõik kasutatud ja kasutamata transdermaalsed plaastrid tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele või tagastada apteeki.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/14/911/001

EU/1/14/911/002

EU/1/14/911/003

EU/1/14/911/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks transdermaalne plaaster vabastab 24 tunni vältel 9,5 mg rivastigmiini. Üks 8,3 cm² plaaster sisaldab 14,33 mg rivastigmiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Transdermaalne plaaster.

Ristkülikukujulised plaastrid, ümmarguste nurkadega, mõõtmetega ligikaudu 3,5 x 2,6 cm. Iga plaaster koosneb kombineeritud eemaldatavast läbipaistvast poolitatavast kilest, funktsionaalsest adhesiivsest matriitsikihist, mis sisaldab ravimit ja tagumisest kaitse kihist. Tagumine kaitsekiht on läbipaistev kuni poolläbipaistev, korduvas mustis märgistus „R10“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri tõvesümptomaatilise ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama ja selle käiku kontrollima Alzheimeri tõve (dementsuse) diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Diagnoos tuleb panna kehtivatest ravijuhistest lähtuvalt. Sarnaselt iga dementsusega patsientidel alustatava raviga, tohib ravi rivastigmiiniga alustada ainult juhul, kui on olemas hooldaja, kes regulaarselt manustab ravimit ja jälgib ravi käiku.

Annustamine

Transdermaalsed plaastrid	24 tunni jooksul <i>in vivo</i> vabanev rivastigmiini annus
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermaalsele plaastrile hetkel müügiluba ei ole, kuid teistel müügiloo hoidjatel võib see olemas olla.

Algannus

Ravi alustatakse 4,6 mg/24 h-ga.

Säilitusannus

Pärast vähemalt neli nädalat kestnud ravi ja kui see on raviarsti hinnangul hästi talutav, tuleb annust 4,6 mg/24 h suurendada 9,5 mg/24 h-ni, mis on ööpäevane soovitatav efektiivne annus, mille kasutamist tuleb jätkata senikaua, kui patsient saab ravist kasu.

Annuse suurendamine

9,5 mg/24 h on soovitatav ööpäevane säilitusannus, mille kasutamist tuleb jätkata senikaua, kui patsient saab ravist kasu. Kui see on hästi talutav ja pärast vähemalt kuuekuulist ravi 9,5 mg/24 h annusega, võib raviarst kaaluda võimalust suurendada annust 13,3 mg/24 h-ni patsientidel, kellel on soovitusliku ööpäevase efektiivse annuse 9,5 mg/24 h kasutamisel näha märgatavat kognitiivse funktsiooni halvenemist (nt MMSE vähenemine) ja/või funktsionaalset langust (vastavalt arsti hinnangule) (vt lõik 5.1).

Rivastigmiini kliinilist kasu tuleb regulaarselt uuesti hinnata. Ravi katkestamist tuleb kaaluda juhul, kui optimaalse annuse juures ei ole raviefekt enam märgatav.

Kui tekivad seedetrakti kõrvaltoimed, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni nende kõrvaltoimete taandumiseni. Transdermaalsete plaastrite kasutamist võib uuesti alustada samas annuses, kui ravi katkestus ei ole kestnud üle kolme päeva. Vastasel korral tuleb ravi uuesti alustada 4,6 mg/24 h-ga.

Kapslite või suukaudse lahuse vahetamine transdermaalsete plaastrite vastu

Põhinedes suukaudse ja transdermaalse rivastigmiini võrreldavale ekspositsioonile (vt lõik 5.2), võib rivastigmiini kapslite või suukaudse lahuse kasutamisel Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e transdermaalsetele plaastritele üle minna järgmiselt:

- Patsiendi, kes saab suukaudset rivastigmiini annuses 3 mg ööpäevas, võib üle viia 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.
- Patsiendi, kes saab suukaudset rivastigmiini annuses 6 mg ööpäevas, võib üle viia 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.
- Patsiendi, kes saab püsivalt ja talub hästi suukaudset rivastigmiini annuses 9 mg ööpäevas, võib üle viia 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele. Kui suukaudne annus 9 mg ööpäevas ei ole olnud püsiv ja hästi talutav, siis soovitatakse patsient üle viia 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.
- Patsiendi, kes saab suukaudset rivastigmiini annuses 12 mg ööpäevas, võib üle viia 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele.

Pärast üle viimist 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisele tingimusel, et need on hästi talutavad vähemalt pärast 4 nädalat kestnud ravi, tuleb annust 4,6 mg/24 h suurendada annuseni 9,5 mg/24 h, mis on soovitatav efektiivne annus.

Esimene transdermaalne plaaster soovitatakse manustada viimase suukaudse annuse manustamisele järgneval päeval.

Eripopulatsioonid

- Lapsed: Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e kasutamine Alzheimer'i tõve raviks lastel ei ole asjakohane.
- Alla 50 kg kaaluvad patsiendid: Alla 50 kg kaaluvatel patsientidel tuleb olla eriti ettevaatlik annuse tiitrimisel üle soovitatava efektiivse annuse 9,5 mg/24 h (vt lõiku 4.4). Neil võib esineda rohkem kõrvaltoimeid ning ravikatkestamist kõrvaltoimete tõttu.
- Maksakahjustus: Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuigi ravimi suurenenud ekspositsiooni tõttu, mida on suukaudsete ravimvormide puhul selles patsientide grupis täheldatud, tuleks annustamissoovitusi tiitrimiseks vastavalt individuaalsele taluvusele hoolikalt jälgida, kuna kliiniliselt olulise maksakahjustusega patsiendid võivad kogeda rohkem kõrvaltoimeid. Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõike 4.4 ja 5.2).
- Neerukahjustus: Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuigi ravimi suurenenud ekspositsiooni tõttu, mida on suukaudsete ravimvormide puhul selles patsientide grupis täheldatud, tuleks annustamissoovitusi tiitrimiseks vastavalt individuaalsele

taluvusele hoolikalt jälgida, kuna kliiniliselt olulise neerukahjustusega patsiendid võivad kogeda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Transdermaalseid plaastreid asetatakse üks kord ööpäevas puhtale, kuivale, karvadeta intaktsele tervele nahale üla- või alaselja, õlavarre- või rindkere piirkonnas, kus ei teki hõõrdumist riietega. Transdermaalset plaastrit ei soovitata asetada reie- või kõhupiirkonda, kuna transdermaalse plaastri nendesse piirkondadesse asetamisel on täheldatud rivastigmiini biosaadavuse vähenemist.

Transdermaalset plaastrit ei tohi asetada punetavale, ärritunud või katkisele nahale. Võimaliku nahaärrituse vältimiseks tuleb hoiduda plaastri täpselt samasse kohta asetamisest 14 päeva jooksul.

Patsiente ja hooldajaid tuleb oluliste manustamisjuhiste kohta instrueerida:

- Eelmise päeva plaaster tuleb eemaldada iga kord enne uue plaastri panekut (vt lõik 4.9).
- Plaaster tuleb uue vastu vahetada iga 24 tunni järel. Korraga tohib asetada ainult ühe transdermaalse plaastri (vt lõik 4.9).
- Plaaster tuleb suruda vähemalt 30 sekundiks tihedalt vastu nahka, kuni selle servad on korralikult kinnitunud.
- Kui plaaster tuleb ära, tuleb ülejäänud päevaks panna uus plaaster ning see järel tuleb see vahetada järgmisel päeval tavapärasel ajal.
- Plaastrit võib kasutada igapäevastes olukordades, kaasa arvatud vannis käies ja kuumas ilmaga.
- Plaaster ei tohi pikema aja jooksul puutuda kokku mingite väliste soojusallikatega (nt tugev päikese kiirgus, saunad, solaarium).
- Plaastrit ei tohi tükkideks lõigata.

4.3 Vastunäidustused

Selle ravimi kasutamine on vastunäidustatud teadaoleva äritundlikkuse korral toimeaine rivastigmiini, teiste karbamaadi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Varasemad manustamiskoha reaktsioonid, mis viitavad rivastigmiini plaastritega seotud allergilisele kontaktdermatiidile (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suuremate annuste kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt suurenevad, eriti annuse muutmisel. Kui ravi katkeb rohkem kui kolmeks päevaks, tuleks seda uuesti alustada 4,6 mg/24 h-ga.

Ravimi väärkasutamine ja üleannustamist põhjustavad kasutamisvead

Ravimi väärkasutamine ja vead Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalse plaastri annustamisel on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid, mis mõningatel juhtudel on vajanud hospitaliseerimist ja harva on lõppenud surmaga (vt lõik 4.9). Peamised ravimi väärkasutamise ja annustamise vigade juhtumid kätkevad endas uue plaastri panemisel vana plaastri mitte eemaldamist ja samaaegselt mitme plaastri kasutamist. Patsiente ja hooldajaid tuleb Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalse plaastri oluliste manustamisjuhiste kohta instrueerida (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

Seedetrakti häired nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus on seotud annusega ning võivad tekkida ravi alustamisel ja/või annuse suurendamisel (vt lõik 4.8). Need kõrvaltoimed esinevad sagedamini naistel. Patsiente, kellel esineb pikalt kestnud oksendamise või kõhulahtisuse tagajärjel tekkinud dehüdratsiooni ilminguid või sümptomeid, võib diagnoosimisel ravida viivitamatult intravenoossete vedelike manustamisega ja annuse vähendamise või ravi katkestamisega. Dehüdratsioonil võivad olla tõsised tagajärjed.

Kehakaalu vähenemine

Alzheimeri tõvega patsientide kehakaal võib koliinesteraasi inhibiitorite (sh rivastigmiini) kasutamise ajal väheneda. Ravi ajal Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastritega tuleb jälgida patsiendi kehakaalu.

Teised kõrvaltoimed:

Ettevaatlik peab olema Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite määramisel:

- patsientidele, kellel on siinussõlme nõrkuse sündroom või ülejuhtehäired (sinuatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad) (vt lõik 4.8)
- patsientidele, kellel on äge mao- või kaksteistsõrmiku haavand või esineb eelsoodumus nende tekkeks, kuna rivastigmiin võib suurendada maohappe sekretsiooni (vt lõik 4.8)
- patsientidele, kellel on eelsoodumus uriinipeetuse või krampide tekkeks, kuna kolinomimeetikumid võivad neid seisundeid esile kutsuda või raskendada.
- patsientidele, kellel on anamneesis astma või obstruktiivne kopsuhaigus.

Manustamiskoha nahareaktsioonid:

Manustamiskoha nahareaktsioonid võivad esineda rivastigmiini plaastrite kasutamise korral ja on raskusastmelt harilikult kerged või mõõdukad.

Need reaktsioonid iseenesest ei ole sensibiliseerumise tunnuseks. Siiski võib rivastigmiini plaastrite kasutamine viia allergilise kontaktdermatiidi tekkimiseni.

Allergilist kontaktdermatiiti tuleks kahtlustada, kui manustamiskoha reaktsioonid levivad plaastri pindalast suuremaks, kui on märke raskemast paiksest reaktsioonist, nt süvenev nahapunetus, turse, paapulid, vesiikulid) ja kui sümptomid ei parane märgatavalt 48 tunni jooksul pärast plaastri eemaldamist. Sellistel juhtudel tuleks ravi lõpetada (vt lõik 4.3).

Patsiendid, kellel tekib manustamiskoha reaktsioon, mis viitab rivastigmiini plaastriga seotud allergilisele kontaktdermatiidile ja kes siiski vajavad ravi rivastigmiiniga, tuleks suukaudsele rivastigmiinile üle viia ainult pärast negatiivset allergiatesti ja koos põhjaliku meditsiinilise jälgimisega. On võimalik, et mõned rivastigmiini plaastrite kasutamisega rivastigmiini suhtes sensibiliseerunud patsiendid ei saa kasutada rivastigmiini üheski ravimvormis.

Turuletulekujärgselt on üksikutel juhtudel teatatud patsientidest, kellel on rivastigmiini manustamisel esinenud dissemineeritud naha ülitundlikkuse reaktsioone olenemata manustamisviisist (suukaudne, transdermaalne). Sellistel juhtudel tuleks ravi katkestada (vt lõik 4.3).

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud:

Rivastigmiin võib põhjustada ekstrapüramidaalsümptomite süvenemist või tekkimist.

Pärast Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite käsitlemist tuleb vältida käte kokkupuudet silmadega (vt lõik 5.3). Pärast plaastri eemaldamist tuleb käsi pesta vee ja seebiga. Kokkupuutel silmadega või juhul kui silmad punetavad pärast plaastri käsitlemist, loputada silmi koheselt rohke veega ja otsida arstiabi kui sümptomid ei leevene.

Eripopulatsioonid:

- Patsientidel kehakaaluga alla 50 kg võib esineda rohkem kõrvaltoimeid ning ravi katkestamata kõrvaltoimete tõttu (vt lõik 4.2). Nendel patsientidel tuleb annust hoolikalt tiitrida ja jälgida kõrvaltoimete suhtes (nt tugev iiveldus või oksendamine) ning kaaluda mainitud kõrvaltoimete tekkimisel säilitusannuse vähendamist 4,6 mg/24 h transdermaalsele plaastrile.
- Maksakahjustus: Kliiniliselt olulise maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Nendel patsientidel tuleb kaaluda 4,6 mg/24 h transdermaalse plaastri kasutamist nii alg- kui ka **maksimaalse** annusena.
- Neerukahjustus: Kliiniliselt olulise neerukahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Nendel patsientidel tuleb kaaluda 4,6 mg/24 h transdermaalse plaastri kasutamist nii alg- kui ka maksimaalse annusena.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e transdermaalsete plaastritega ei ole spetsiifilisi koostoimeuuringuid läbi viidud.

Rivastigmiin kui koliinesteraasi inhibiitor võib anesteesia ajal tugevdada suksinüülkoliini tüüpi lihasrelaksantide toimet. Anesteetikumide valimisel on soovitatav ettevaatus. Arvestada võib ka võimaliku annuse kohandamise või ravi ajutise katkestamise vajadusega.

Farmakodünaamilistest toimetest lähtuvalt ei tohi rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetiliste ainetega ning võimalik on toime antikolinergiliste ravimpreparaatide efektiivsusele.

Uuringutes osalenud tervetel vabatahtlikel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid suukaudse rivastigmiini ning digoksiini, varfariini, diasepaami või fluoksetiini vahel. Suukaudse rivastigmiini manustamine ei mõjuta varfariini toimet pikenenud protrombiiniaega. Digoksiini ja suukaudse rivastigmiini koos manustamisel ei täheldatud kahjustavat toimet südame juhtesüsteemile.

Rivastigmiini manustamist koos sageli kasutatavate ravimpreparaatidega, nagu antatsiidid, antiemeetikumid, diabeediravimid, tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid, beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, inotroopse toimega ained, stenokardiaravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, östrogeenid, valuvaigistid, bensodiasepiinid ja antihistamiinikumid, ei seostatud rivastigmiini farmakokineetika muutuste või suurenenud riskiga kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete tekkeks.

Rivastigmiini metabolismi arvestades pole metaboolsed koostoimed teiste ravimpreparaatide vahel tõenäolised, kuigi rivastigmiin võib pärssida teiste ravimite biotransformatsiooni butüürlkoliinesteraasi poolt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivastigmiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Peri- ja postnataalsetes uuringutes rottidega täheldati tiinuse aja pikenemist. Rivastigmiini ei tohi raseduse ajal kasutada välja arvatud juhul kui see on hädavajalik.

Imetamine

Rivastigmiin eritub loomadel piima. Pole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiini kasutada naised last rinnaga toita.

Fertiilsus

Toimet viljakusele või embrüo/loote arengule täheldati rottidel ja küülikutel ainult emasloomale toksiliste annuste kasutamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimeri tõbi võib põhjustada autojuhtimise ja masinatega töötamise võime järkjärgulist halvenemist. Lisaks võib rivastigmiin põhjustada minestust või deliiriumi. Selle tulemusena omab rivastigmiin kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Seetõttu peab raviarst regulaarselt hindama rivastigmiinravi saavate dementsusega patsientide võimet juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Manustamiskoha reaktsioonid (tavaliselt kerge kuni mõõdukas manustamiskoha erüteem) on kõige sagedasemad rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed. Järgmised kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seedetrakti häired, sh iiveldus ja oksendamine.

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida kirjeldati 854 Alzheimeri tõvega patsiendil, keda raviti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo- ja aktiivkontrollitud kliinilistes uuringutes rivastigmiini transdermaalsete plaastritega kestvusega 24...48 nädalat ja turuletulekujärjestest andmetest.

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Anoreksia, söögiisu vähenemine
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Ärevus, depressioon, deliirium, ärritus
Aeg-ajalt	Agressiivsus
Teadmata	Hallutsinatsioonid, rahutus
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu, sünnikoop, pearinglus
Aeg-ajalt	Psühhomotoorne ülitundlikkus
Väga harv	Ekstrapüramidaalsed sümptomid
Teadmata	Parkinson'i tõve süvenemine, krampid
Südame häired	
Aeg-ajalt	Bradükardia
Teadmata	Atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus, tahhükardia, siinusolme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired	
Teadmata	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu
Aeg-ajalt	Maohaavand
Teadmata	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit, maksa funktsionaalsete testide näitajate tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve
Teadmata	Kihelus, erüteem, nõgestõbi, villid, allergiline dermatiit, ülitundlikkusreaktsioonide dissemineerumine nahal
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Kusepidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt	Manustamiskoha nahareaktsioonid (nt manustamiskoha punetus, sügelus, turse, nahapõletik manustamiskohas, ärritusnähud manustamiskohas), asteenilised seisundid (nt väsimus, asteenia), palavik, kehakaalu langus
Harv	Kukkumine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kui ülalmainitud platseebokontrollitud uuringus kasutati suuremaid annuseid kui 13,3 mg/24 h, täheldati unetust ja südamepuudulikkust sagedamini kui 13,3 mg/24 h või platseebo kasutamisel, mis viitab sõltuvusele annusest. Samas ei esinenud neid kõrvaltoimeid sagedamini rivastigmiini 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kui platseebo puhul.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud ainult rivastigmiini kapslite ja suukaudse lahuse kasutamisel ja mitte rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kliinilistes uuringutes: unisus, halb enesetunne, treemor, segasus, suurenenud higistamine (sage), kaksteistsõrmiku haavandid, stenokardia (harv), seedetrakti verejooks (väga harv) ning üksikjuhtudel söögitoru rebendiga seotud tõsine oksendamine (teadmata).

Nahaärritus

24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus hinnati igal visiidil nahareaktsioonide esinemist, kasutades nahaärrituse hindamisskaalat, mis võttis arvesse manustamiskohas esinevat punetust, turset, ketendust, lõhesid, sügelust ja valu/torkimis-/põletustunnet. Kõige sagedamini täheldatud sümptom oli punetus, mis enamikel patsientidel kadus 24 tunni jooksul. 24-nädalases topeltpimeuuringus olid rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisel kõige sagedamini täheldatud sümptomid (nahaärrituse hindamisskaala) väga kerge (21,8%), kerge (12,5%) või mõõdukas (6,5%) punetus või väga kerge (11,9%), kerge (7,3%) või mõõdukas (5,0%) sügelus. Rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite puhul kõige sagedamini täheldatud tõsised sümptomid olid sügelus (1,7%) ja punetus (1,1%). Enamus nahareaktsioone piirdus manustamiskohaga ning nende tõttu lõpetas ravi ainult 2,4% patsientidest rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ravigrupis.

48-nädalases aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus kaasati nahaärrituse juhud patsiendi või hooldaja poolt teatatud kõrvaltoimetena. Kõige sagedamini teatatud nahaärrituse juhtumid 24-nädalase topeltpimedas uuringuperioodi jooksul rivastigmiini 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ja rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastritega olid vastavalt manustamiskoha punetus (5,7% vs 4,6%) ja manustamiskoha sügelus (3,6% vs 2,8%). Protsendid vähenesid aja jooksul (>24 nädalat) nii rivastigmiini 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kui ka rivastigmiini 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ravirühmas: vastavalt manustamiskoha punetus (0,8% vs 1,6%) ja manustamiskoha sügelus (0,4% vs 1,2%). Manustamiskoha sügelus tingis mõlemas ravigrupis 48-nädalase topeltpimedas ravifaasi käigus 1,1% patsientidest ravi katkestamise. Manustamiskoha reaktsioonid olid peamiselt kerge kuni mõõduka tugevusega ja liigitati raskeks vähem kui 2% patsientidest.

Otsest nahaärrituse juhtumite määra, millest teatati kõigis nendes uuringutes, ei saa võrrelda, kuna andmete kogumise meetodid on erinevad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamuse suukaudse rivastigmiini tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud sümptomeid ega kaebusi ning peaaegu kõik patsiendid jätkasid ravi rivastigmiiniga. Sümptomitena esines iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, hüpertensiooni ja hallutsinatsioonid. Kuna koliinesteraasi inhibiitorid omavad vagotoonset toimet südame löögisagedusele, võivad tekkida ka bradükardia ja/või minestus. Ühel juhul võeti sisse 46 mg suukaudset rivastigmiini; konservatiivse ravi järgselt paranes patsient täielikult 24 tunniga. Turuletuleku järgselt on teatatud Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite ebaõigest kasutamisest/annustamisvigadest (mitme plaastri samaaegne kasutamine) tingitud üleannustamisest. Nende juhtude puhul kirjeldatud tüüpilised sümptomid on sarnased rivastigmiini suukaudsete ravimvormide üleannustamise puhul kirjeldatuga.

Ravi

Kuna rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 3,4 tundi ja atsetüülkoliinesteraasi pärssimise kestus ligikaudu 9 tundi, soovitatakse asüptomaatilise üleannustamise korral kõik Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsed plaastrid otsekohe naha küljest eemaldada ning järgneva 24 tunni jooksul ei tohi rohkem transdermaalseid plaastreid kasutada. Rasket iiveldust ja oksendamist põhjustava üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide kasutamist. Teiste kõrvaltoimete puhul on sümptomaatiline ravi vajadusel.

Väga suure üleannustamise korral võib manustada atropiini. Algannusena on soovitatav manustada veeni 0,03 mg/kg atropiinsulfaati, edasised annused olenevad kliinilisest vastusreaktsioonist. Skopolamiini kasutamist antidoodina ei soovitata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, koliinesteraasi inhibiitorid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butüüülkoliinesteraasi inhibiitor, mille arvatavaks toimeks on kolinergilise närviimpulsi ülekande soodustamine säilinud funktsiooniga kolinergilistest neuronitest vabanenud atsetüülkoliini degradatsiooni aeglustamise tulemusena. Seega võib rivastigmiin parandada kolinergiliselt vahendatud kognitiivseid häireid dementsuse puhul, mis kaasnevad Alzheimeri tõvega.

Rivastigmiin moodustab märklaudensüümiga kovalentse side nerga kompleksi, inaktiveerides selle ajutiselt. Tervetel noortel meestel vähendab 3 mg suukaudne annus atsetüülkoliinesteraasi (AChE) aktiivsust liikvoris esimese 1,5 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajateni ligikaudu 9 tunni möödumisel maksimaalse pärssiva toime saavutamisest. Alzheimeri tõvega patsientidel oli atsetüülkoliinesteraasi pärssimine liikvoris annusest sõltuv kuni suukaudse annuseni 6 mg kaks korda päevas, mis on suurim uuritud annus. Butüüülkoliinesteraasi aktiivsuse pärssimine liikvoris oli 14 suukaudset rivastigmiinravi saanud Alzheimeri tõvega patsiendil sarnane atsetüülkoliinesteraasiga saadud näitajale.

Alzheimeri tõve kliinilised uuringud

Rivastigmiini transdermaalsete plaastrite efektiivsust Alzheimeri dementsusega patsientidel on demonstreeritud 24-nädalases topeltpimesas platseebokontrolliga põhiuuringus ja selle avatud jätku-uuringus ning 48-nädalases topeltpimesas võrdlevas uuringus.

24-nädalane platseebokontrolliga uuring

Sellesse platseebokontrollitud uuringusse kaasatud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10...20. Efektiivsuse hindamiseks kasutati sõltumatuid erialaspetsiifilisi hindamismeetodeid, mida rakendati kindlate ajavahemike järel 24-nädalase raviperioodi jooksul. Nendeks olid ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi), ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, patsiendile laiahaardelise üldhinnangu andmine arsti poolt, hõlmab ka hooldajalt saadud andmeid) ja ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, hooldajapoolne hinnang igapäevategevustele, sealhulgas isiklik hügieen, söömine, riietumine, kodutööd, nagu poes käimine, orienteerumisvõime, orienteerumine ümbritseva suhtes ja ka rahaga seotud tegevused jne). Kokkuvõtte kolme hindamismeetodi 24 nädala tulemustest on toodud tabelis 2.

Tabel 2.

	Rivastigmiini transdermaalsed plaastrid 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmiini kapslid 12 mg ööpäevas N = 256	Platseebo N = 282
ITT-LOCF populatsioon			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Keskmine algväärtus ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-väärtus versus platseebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Keskmine skoor ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-väärtus versus platseebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Keskmine algväärtus ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Keskmine muutus nädalas 24 ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-väärtus versus platseebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 versus platseebo

ITT: *Intent-To-Treat* (ravikavatuses grupp); LOCF: *Last Observation Carried Forward*

¹ Põhineb statistilisel analüüsil ANCOVA, kus ravi ja riik on faktorid ning algväärtus ühismuutuja. Negatiivsed ADAS-Cog muutused näitavad paranemist. Positiivsed ADCS-ADL muutused näitavad paranemist.

² Põhineb CMH testil (van Elteren test) riigi järgi. ADCS-CGIC skoor <4 näitab paranemist.

Tabelis 3 on toodud kliiniliselt olulise ravivastuse saavutanud patsientide kohta kogutud andmed 24-nädalasest uuringust. Kliiniliselt olulist paranemist defineeriti *a priori* kui ADAS-Cog vähemalt 4-punktilist paranemist ning ADCS-CGIC ja ADCS-ADL mitte halvenemist.

Tabel 3

	Kliiniliselt olulise ravivastusega patsiendid (%)		
	Rivastigmiini transdermaalsed plaastrid 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmiini kapslid 12 mg ööpäevas N = 256	Platseebo N = 282
ITT-LOCF populatsioon			
ADAS-Cog paranemine vähemalt 4 punkti ning ADCS-CGIC ja ADCS-ADL mitte halvenemine	17,4	19,0	10,5
p-väärtus versus platseebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus platseebo

Nagu on näidanud lahterdatud modelleerimine, saavutati 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastrite kasutamisel sarnane ekspositsioon nagu 12 mg ööpäevase annuse suukaudsel manustamisel.

48-nädalane aktiivne võrdlev kontrolluuring

Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10...24. Uuringu eesmärgiks oli võrrelda 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite efektiivsust 9,5 mg/24 h transdermaalsete plaastritega 48-nädalase topeltperioodi käigus Alzheimeri tõvega patsientidel, kellel ilmnis pärast 24...48 nädalast avatud raviperioodi funktsionaalset ja kognitiivset

langust, kasutades säilitusannusena 9,5 mg/24 h transdermaalseid plaastreid. Funktsionaalset langust hinnati uurija poolt ning kognitiivset langust määratleti kui MMSE skoori vähenemist ≥ 2 punkti eelmisest arsti visiidist või ≥ 3 punktilist vähenemist algväärtusest. Efektiivsuse hindamiseks kasutati sõltumatuid erialaspetsiifilisi hindamismeetodeid, mida rakendati kindlate ajavahemike järel 24-nädalase raviperioodi jooksul. Nendeks olid ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi) ja ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*), mis hindab instrumentaalseid tegevusi, mis sisaldavad rahadega seonduvat, söögivalmistamist, poes käimist, võimet ümbritsevas orienteeruda ja võimet olla ilma järelvalveta. Kokkuvõtte kolme hindamismeetodi 24 nädala tulemustest on toodud tabelis 4.

Populatsioon/Visiit		Rivastigmiin 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmiin 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmiin 13,3 mg/24 h		Rivastigmiin 9,5 mg/24 h
		n	Kesk- mine	n	Kesk- mine	DLSM	95% CI	p-väärtus
ADAS-Cog								
LOCF	Algväärtus	264	34,4	268	34,9			
	DB 48. nädal							
	Väärtus	264	38,5	268	39,7			
	Muutus	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Algväärtus	265	27,5	271	25,8			
	48. nädal							
	Väärtus	265	23,1	271	19,6			
	Muutus	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

CI – usaldusvahemik.

DLSM – vähimruutude keskmise erinevus.

LOCF – viimane tehtud jälgimine.

ADAS-cog skoorid: DLSM-i negatiivne erinevus näitab rivastigmiin 13,3 mg/24 h –ga suuremat paranemist kui rivastigmiin 9,5 mg/24 h –ga.

ADCS-IADL skoorid: DLSM-i positiivne erinevus näitab rivastigmiin 13,3 mg/24 h –ga suuremat paranemist kui rivastigmiin 9,5 mg/24 h –ga.

N on patsientide arv, kellel võeti algväärtuse hinnang (viimane hinnang esialgses avatud faasis) ja vähemalt üks algväärtuse järgne hinnang (LOCF jaoks).

DLSM, 95% CI ja p-väärtused põhinevad ANCOVA (kovariantsuse analüüs) mudelil kohandatud riigile ning algtasemel ADAS-Cog skoorile.

* $p < 0.05$

Allikas: Uuring D2340-Tabelid 11-6 ja 11-7.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama rivastigmiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Alzheimeri tõve ravis (informatsiooni kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivastigmiini imendumine rivastigmiini transdermaalsetest plaastritest on aeglane. Pärast esimese annuse manustamist on ravimi kontsentratsioon plasmas määratav 0,5...1 tunni möödudes. C_{max} saabub 10...16 tunni pärast. Pärast maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamist väheneb see aeglaselt ülejäänud 24-tunnise manustamisperioodi jooksul. Korduval manustamisel (nt püsikontsentratsiooni faasis) toimub pärast eelmise transdermaalse plaastri uue vastu vahetamist esialgu plasmakontsentratsiooni aeglane vähenemine keskmiselt 40 minuti jooksul, kuni ravimi imendumine uuest transdermaalsest plaastrist on kiirem kui eliminatsioon ning plasmataase hakkab uuesti tõusma, et saavutada maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 8 tunni möödudes. Püsikontsentratsiooni faasis

moodustab minimaalne plasmakontsentratsioon umbes 50% maksimaalsest plasmakontsentratsioonist, erinevalt suukaudsest manustamisest, kus kontsentratsioon väheneb annuste vahepeal peaaegu nullini. Kuigi rivastigmiini ekspositsioon (C_{max} ja AUC) on vähem väljendunud kui suukaudse ravimvormi kasutamisel, suureneb see üleproportsionaalselt teguri 2,6 ja 4,9 võrra 4,6 mg/24 h-lt 9,5 mg/24 h-le ja 13,3 mg/24 h ülemineku järgselt vastavalt. Fluktuatsiooniindeks (FI) – suhteline erinevus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) oli 0,58 ja 0,77 vastavalt rivastigmiini 4,6 mg/24 h transdermaalsete plaastrite ja rivastigmiini 9,5 mg/24 h ja 0,72 vastavalt rivastigmiini 13,3 mg/24 h transdermaalsete plaastrite puhul, mis näitab palju väiksemat erinevust minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni vahel kui pärast suukaudse ravimvormi manustamist (FI = 3,96 (6 mg ööpäevas) ja 4,15 (12 mg ööpäevas)).

Transdermaalsest plaastrist 24 tunni jooksul (mg/24 h) vabanevat rivastigmiini annust ei saa otseselt võrdsustada kapslis sisalduva rivastigmiini hulgaga (mg) vastavalt 24 tunni jooksul saavutatud plasmakontsentratsioonile.

Rivastigmiini ühekordse annuse farmakokineetiliste näitajate (normaliseeritud annuse/kg kehakaalu kohta järgi) interindividuaalne varieeruvus oli 43% (C_{max}) ja 49% (AUC_{0-24h}) pärast transdermaalse plaastri manustamist ning vastavalt 74% ja 103% pärast suukaudse ravimvormi manustamist. Püsikontsentratsiooni uuringus Alzheimeri dementsusega patsientidel oli maksimaalne interindividuaalne varieeruvus 45% (C_{max}) ja 43% (AUC_{0-24h}) transdermaalse plaastri kasutamisel ning vastavalt 71% ja 73% pärast suukaudse ravimvormi manustamist.

Alzheimeri tõvega patsientidel täheldati seost toimeaine püsikontsentratsiooni faasi ekspositsiooni (rivastigmiini ja metaboliit NAP226-90) ning kehakaalu vahel. Võrreldes 65 kg kaaluva patsiendiga on 35 kg kaaluval patsiendil rivastigmiini püsikontsentratsiooni faasi kontsentratsioon ligikaudu kahekordne, samal ajal kui 100 kg kaaluval patsiendil on kontsentratsioon poole väiksem. Kehakaalu mõju toimeaine ekspositsioonile näitab, et annuse suurendamisel on erilist tähelepanu vaja pöörata väga väikese kehakaaluga patsientidele (vt lõik 4.4).

Rivastigmiini (ja metaboliidi NAP266-90) ekspositsioon (AUC_{∞}) oli suurim transdermaalse plaastri asetamisel ülaseljale, rindkerele või õlavarrele ning ligikaudu 20...30% madalam asetamisel kõhu- või reiepiirkonda.

Alzheimeri tõvega patsientidel ei täheldatud rivastigmiini või metaboliidi NAP266-90 olulist kuhjumist plasmas, välja arvatud see, et transdermaalsete plaastrite kasutamise teisel päeval oli ravimi plasmakontsentratsioon suurem kui esimesel.

Jaotumine

Rivastigmiini seondumus plasmavalkudega on vähene (ligikaudu 40%). Ta läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja tema jaotusruumala on vahemikus 1,8...2,7 l/kg.

Biotransformatsioon

Rivastigmiin metaboliseerub kiiresti ja ulatuslikult, pärast transdermaalse plaastri eemaldamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 3,4 tundi. Eliminatsiooni limiteeris imendumise kiirus (*flip-flop* kineetika), mis seletab pikemat poolväärtusaega pärast transdermaalse plaastri manustamist (3,4 tundi) võrreldes suukaudse või veenisise manustamise järgse ajaga (1,4...1,7 tundi). Rivastigmiin metaboliseerub peamiselt koliinesteraasi vahendatud hüdrolyüüsi teel metaboliidiks NAP226-90. *In vitro* pärsib nimetatud metaboliit atsetüülkoliinesteraasi minimaalselt (<10%). *In vitro* ja loomkatsete andmetel on põhilised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismiga minimaalselt seotud. Rivastigmiini plasma üldkliirens oli pärast 0,2 mg intravenoosse annuse manustamist ligikaudu 130 l/h ja vähenes pärast 2,7 mg intravenooset annust 70 l/h-ni, mis on kooskõlas rivastigmiini mittelineaarse üleproportsionaalse farmakokineetikaga eliminatsiooni küllastumise tõttu.

Metaboliidi–ravimi AUC_{∞} suhe oli ligikaudu 0,7 pärast transdermaalse plaastri kasutamist ja 3,5 pärast suukaudset manustamist, mis näitab, et nahakaudse manustamise järgselt toimub metabolism vähemal määral kui pärast suukaudset manustamist. Transdermaalse plaastri kasutamise järgselt moodustub

vähem NAP226-90 (arvatavasti presüsteemse metabolismi (esmise maksapassaaži) puudumise tõttu) suukaudse manustamisega võrreldes.

Eritumine

Muutumatul kujul rivastigmiini leidub uriinis minimaalsetes kogustes; metaboliitide eritumine neerude kaudu on põhiline eliminatsioonitee transdermaalse plaastri kasutamise järgselt. Pärast ^{14}C -rivastigmiini suukaudset manustamist oli renaalne eliminatsioon kiire ja peaaegu täielik (>99%) 24 tunni jooksul. Alla 1% manustatud annusest eritub väljaheitega.

Eakad patsiendid

Vanus ei mõjutanud rivastigmiini ekspositsiooni Alzheimeri tõvega patsientidel, kes kasutasid rivastigmiini transdermaalseid plaastreid.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamist uuritud. Pärast suukaudset manustamist oli kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% kõrgem ja AUC üle kahe korra suurem kui tervetel isikutel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamist uuritud. Pärast suukaudset manustamist olid rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC mõõduka neerukahjustusega Alzheimeri patsientidel üle kahe korra suuremad kui tervetel isikutel; samas raske neerukahjustusega Alzheimeri patsientidel rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudse ja paikse korduvtoksilisuse uuringutes hiirte, rottide, küülikute, koerte ja merisigadega täheldati vaid tugevnenud farmakoloogilisest toimest tingitud nähte. Organspetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Loomkatsetes oli suukaudne ja paikne manustamine piiratud kasutatud loomaliikide tundlikkuse tõttu.

Tavapärastes *in vitro* ja *in vivo* testides ei olnud rivastigmiin mutageense toimega, v.a kromosomaalse aberratsiooni testis inimese perifeersete lümfotsüütidega annuses, mis ületas 10^4 korda kliiniliselt kasutatud maksimaalse annuse. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne.

Kartsinogeenset toimet ei leitud suukaudse ja paikse manustamise uuringutes hiirtel ja suukaudse manustamise uuringus rottidel maksimaalse talutava annuse kasutamisel. Rivastigmiini ja tema metaboliitide ekspositsioon oli peaaegu samaväärne inimestel saavutatava ekspositsiooniga rivastigmiini kapslite ja transdermaalsete plaastrite kasutamisel suurimas annuses.

Loomadel läbib rivastigmiin platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Suukaudselt manustatud ravimiga uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel ei andnud viiteid rivastigmiini teratogeensusele. Spetsiifilisi nahakaudse manustamise uuringuid ei ole tiinete loomadega läbi viidud.

Rivastigmiini transdermaalsed plaastrid ei olnud fototoksilised. Mõnedes teistes dermaalse toksilisuse uuringutes täheldati kerget ärritavat toimet laboriloomade (sh kontrollgrupi loomade) nahale. See võib viidata rivastigmiini transdermaalsete plaastrite võimalikule kerget erüteemi põhjustavale toimele. Kui ravimit manustati küüliku silmadesse esmastes silmaärrituse uuringutes, põhjustas rivastigmiin sidekesta punetust ja turset, sarvkesta hägusust ja mioosi, mis püsis 7 päeva. Seetõttu peab patsient/hooldaja pärast plaastri käsitlemist vältima kokkupuudet silmadega (vt lõik 4.4).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tagakülg:

Polüester ja etüülvinüülatsetaat

Adhesiivne matriitskiht:
Akrülaatkopolümeer adhesiiv
Isopropüülmüristaat

Ravimit vabastav kiht:
Polüester

6.2 Sobimatus

Et mitte muuta transdermaalse plaastri adhesiivseid omadusi, ei tohi nahapiirkonnas, kuhu asetatakse ravimplaaster, kasutada kreemi, kehapiima ega puudrit.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuumsuletud kotikesed, mis on valmistatud paber/alumiinium/akrüloonnitriil-metakrülaatkopolümeerlaminaadist. Üks kotike sisaldab ühte transdermaalist plaastrit.

Saadaval 7, 30, 60 ja 90 kotikest pakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutatud transdermaalsed plaastrid tuleb kokku murda (kleepuv pind seespool), panna tagasi kotikesse ja ohutult minema visata ning hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Kõik kasutatud ja kasutamata transdermaalsed plaastrid tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele või tagastada apteeki.

7. MÜÜGILOA HODJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa saamisel ei ole vaja esitada asjaomase ravimi perioodilist ohutusaruannet. Müügiloa hoidja peab esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid juhul, kui ravim on lisatud direktiivi 2001/83/EC artikli 107c punktis sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetellu (EURD loetelu).

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas EL-i liikmesriigis, kus Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t plaanitakse turustada, varustatakse Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t välja kirjutavad arstid enne transdermaalse plaastri turuletulekut ja turustamise ajal kohaliku raviametiga läbi arutatud ning raviameti poolt kooskõlastatud ajakohastatud teabematerjali paketiga, mis sisaldab järgmisi elemente:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Patsiendi meeldetuletuskaart
- Juhis, et patsiendile ja hooldajale tuleb anda patsiendi meeldetuletuskaart

Patsiendi meeldetuletuskaart peab sisaldama järgmisi võtmesõnu:

- Eemaldage plaaster enne ÜHE uue plaastri asetamist.
- Kinnitage iga päev nahale ainult üks plaaster.

- Ärge lõigake plaastrit tükkideks.
- Suruge plaaster peopesaga tihedalt vastu nahka vähemalt 30 sekundit.
- Kuidas kasutada meeldetuletuskaarti, et märkida üles plaastri asetamist ja eemaldamist.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 4,15 cm² transdermaalne plaaster sisaldab 7,17 mg rivastigmiini ja vabastab 4,6 mg/24 h.

3. ABIAINED

Abiained: polüester, etüülvinüülatsetaat, akrülaatkopolümeer adhesiiv ja isopropülmüristaat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 transdermaalset plaastrit
30 transdermaalset plaastrit
60 transdermaalset plaastrit
90 transdermaalset plaastrit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Transdermaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Kotike

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermaalne plaaster
Rivastigmiin
Transdermaalne

2. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 transdermaalne plaaster kotikeses.

6. MUU

Asetage üks plaaster päevas. Eemaldage eemine plaaster enne ÜHE uue plaastri paigaldamist.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 8,3 cm² transdermaalne plaaster sisaldab 14,33 mg rivastigmiini ja vabastab 9,5 mg/24 h.

3. ABIAINED

Abiained: polüester, etüülvinüülatsetaat, akrülaatkopolümeer adhesiiv ja isopropülmüristaat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 transdermaalset plaastrit
30 transdermaalset plaastrit
60 transdermaalset plaastrit
90 transdermaalset plaastrit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Transdermaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

3M Health Care Limited,

1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Kotike

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermaalne plaaster
Rivastigmiin
Transdermaalne

2. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 transdermaalne plaaster kotikeses.

6. MUU

Asetage üks plaaster päevas. Eemaldage eemine plaaster enne ÜHE uue plaastri paigaldamist.

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermaalne plaaster Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermaalne plaaster Rivastigmiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e kasutamist
3. Kuidas Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ja milleks seda kasutatakse

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e toimeaine on rivastigmiin.

Rivastigmiin kuulub koliinesteraasi inhibiitoriteks nimetatavate ainete rühma. Alzheimeri tõvest põhjustatud dementsusega patsientidel surevad aju teatud närvirakud, mille tulemuseks on atsetüülkoliiniks nimetatud neurotransmitteri (aine, mis võimaldab närvirakkudel üksteisega suhelda) madal tase. Rivastigmiin toimib atsetüülkoliini lõhustavaid ensüüme: atsetüülkoliinesteraasi ja butüürlkoliinesteraasi blokeerivalt. Nende ensüümide blokeerimisega võimaldab Rivastigmine 3M Health Care Ltd. atsetüülkoliini tase aju ajus suurendada, aidates seega vähendada Alzheimeri tõve sümptomeid.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on kerge kuni mõõduka raskusega Alzheimeri tõvest põhjustatud dementsus. See on progresseeruv ajuhäire, mis järk-järgult mõjutab nägemist, intellektuaalset võimekust ja käitumist.

2. Mida on vaja teada enne Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e kasutamist

Ärge kasutage Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t

- kui olete rivastigmiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon sarnast tüüpi ravimi suhtes (karbamaadi derivaadid).
- kui teil esineb nahareaktsioon, mis on levinud suuremaks plaastri pindalast, kui sellel esineb tugevam paikne reaktsioon (näiteks villid, süvenev nahapõletik, paistetus) ja kui see ei parane 48 tunni jooksul pärast transdermaalse plaastri eemaldamist.

Kui see kehtib teie kohta, teavitage sellest oma arsti ja ärge Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalseid plaastreid kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige enne Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e kasutamist oma arstile:

- kui teil esinevad või on kunagi esinenud südame rütmihäired.

- kui teil on või on kunagi olnud äge maohaavand.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud urineerimisraskusi.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud krampe.
- kui teil on või on kunagi olnud astma või raske kopsuhaigus.
- kui teil esineb värisemist.
- kui teil on väike kehakaal.
- kui teil esinevad seedetrakti häired nagu halb enesetunne (iiveldus), haiglane olek (oksendamine) ja kõhulahtisus. Kui oksendamine ja kõhulahtisus kestavad pikka aega, võib teil tekkida dehüdratsioon (kaotate liiga palju vedelikku).
- kui teil esinevad maksafunktsiooni häired.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, võib arst teid selle ravimi kasutamise ajal hoolikamalt jälgida.

Kui te ei ole mitme päeva jooksul plaastrit kasutanud, ärge asetage uut plaastrit enne, kui olete oma arstiga rääkinud.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e kasutamine Alzheimeri tõve raviks lastel ei ole asjakohane.

Muud ravimid ja Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'il võib esineda koostoimeid antikolinergiliste ravimitega, mida kasutatakse kõhukrampide või spasimide raviks (nt ditsükloamiin), Parkinsoni tõve raviks (nt amantadiin) või merehaiguse vältimiseks (nt difenhüdramiin, skopolamiin või meklisiin).

Kui teile tehakse Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite kasutamise ajal operatsioon, teavitage arsti selle ravimi kasutamisest, kuna see võib tugevdada teatud lihaslõõgastite toimet anesteesia ajal.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete rase, tuleb hinnata Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastrite kasutamisest saadavat kasu ja võimalikke toimeid sündimata lapsele. Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t tohib raseduse ajal kasutada ainult kindlal vajadusel.

Ravi ajal Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsete plaastritega ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arst ütleb teile, kas teie haigus võimaldab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsed plaastrid võivad põhjustada minestust või tõsist segasust. Kui teil tekib nõrkus või segasus, ärge juhtige autot, töötage masinatega ega sooritage muid tähelepanu nõudvaid tegevusi.

3. Kuidas Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infoplehes või nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

TÄHTIS:

- Eemaldage eelmine plaaster enne ÜHE uue plaastri asetamist.
- Kinnitage korraga nahale ainult üks plaaster.
- Ärge lõigake plaastrit tükkideks.
- Suruge plaaster peopesaga tihedalt vastu nahka vähemalt 30 sekundit.

Kuidas ravi alustada

Arst ütleb, milline Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalne plaaster on teile sobivaim.

- Ravi alustatakse tavaliselt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h'ga.
- Soovitatav ööpäevane annus on Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h. Kui taluvus on hea, võib raviarst kaaluda annuse suurendamist 13,3 mg/24 h'ni (see tugevus ei ole hetkel 3M Health Care Ltd.'e poolt saadaval, kuid võib olla kättesaadav teiste müügiloa hoidjate poolt).
- Korraga kanda ainult ühte Rivastigmine 3M Health Care Ltd. plaastrit ning plaaster vahetada uue vastu 24 tunni möödudes.

Ravi käigus võib arst annust kohandada vastavalt teie individuaalsetele vajadustele.

Kui te ei ole kolme päeva jooksul plaastrit kasutanud, ärge kasutage järgmist enne kui te pole oma arstiga rääkinud. Kui ravi pole katkenud kauemaks kui kolmeks päevaks, võib ravi transdermaalsete plaastritega jätkata samas annuses. Vastasel juhul alustab teie arst ravi uuesti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/ 24 h'ga.

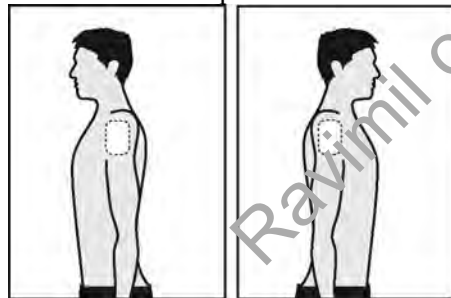
Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t võib kasutada koos toidu, joogi ja alkoholiga.

Kuhu Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsed plaastrid kinnitada

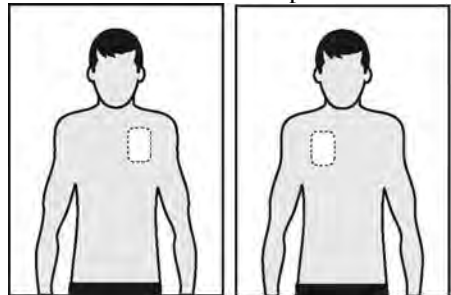
- Enne plaastri paigaldamist veenduge, et nahk on puhas, kuiv ja karmadeta, nahale ei ole kantud puudrit, õli, niisutavat vahendit ega ihupiima, mis võib takistada plaastri naha külge kinnitumist, nahal ei ole sisselõikeid, lööbeid ja/või ärritusnähtusid.
- **Enne uue plaastri paigaldamist eemaldage ettevaatlikult eelmine plaaster.** Mitme plaastri samaaegsel kasutamisel võib organismi imenduda liiga suures koguses ravimit, mis võib olla ohtlik.
- Asetage nahale **ÜKS** plaaster päevas **AINULT ÜHELE** võimalikest kohtadest nagu joonistel näidatud:

Eemaldage iga 24 tunni järel eelmine plaaster, enne kui asetate ÜHE uue plaaster AINULT ÜHELE järgnevatest võimalikest kohtadest.

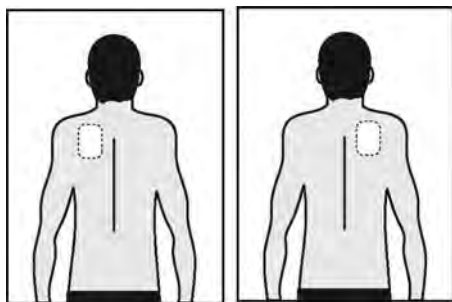
vasak õlavars **või** parem õlavars



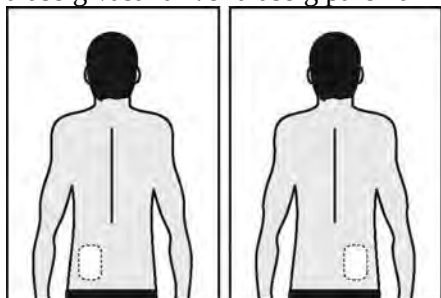
rindkere ülemine vasak pool **või** rindkere ülemine parem pool (**välja rinnanäärmeid**)



ülaselg vasakul **või** ülaselg paremal



alaselg vasakul **või** alaselg paremal



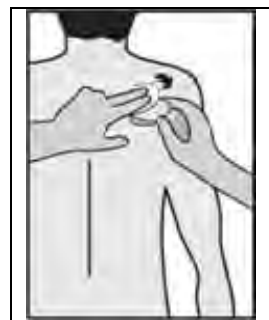
Plaastri vahetamisel peate eemaldama eelmise päeva plaastri enne kui asetate uue plaastri iga kord erinevasse kohta (näiteks ühel päeval keha paremale poolele, järgmisel päeval vasakule poolele ning ühel päeval keha ülaossa ja järgmisel päeval keha alaossa). Ärge asetage uut plaastrit ühte ja samasse kohta 14 päeva jooksul.

Kuidas Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalsed plaastrid nahale asetada

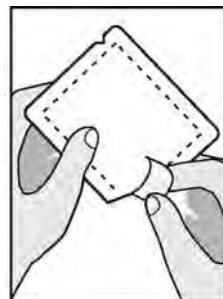
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. plaastrid on läbipaistvad kuni poolläbipaistvad, elastsed plaastrid, mis kleepuvad naha külge. Iga plaaster on suletud kotikesse, mis kaitseb seda kuni kasutamiseni. Avage kotike ja võtke plaaster välja alles vahetult enne kasutamist.

Eemaldage ettevaatlikult eelmine plaaster enne uue asetamist

Patsiendid, kes alustavad ravi esmakordselt ja patsiendid, kes alustavad Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-ravi uuesti pärast katkestamist, alustage palun teisest pildist.



- Iga plaaster on suletud eraldi kaitsvasse kotikesse. Avage kotike alles vahetult enne plaastri kasutamist. Rebige kotike lahti kohast kus näidatud ning võtke plaaster kotikesest välja. Kotikest saab lahti rebida kahest kohast.



- kleepuvat poolt katab kaitsekile.
Eemaldage kaitsekile üks pool ja ärge puutuge sõrmedega plaastri kleepuvat osa.



- Kinnitage plaastri kleepuv pool üla- või alaseljale, õlavarrele või rindkerele ning seejärel eemaldage kaitsekile teine pool.



- Seejärel suruge plaaster peopesa kasutades tihedalt vastu nahka vähemalt 30 sekundit, et selle served korralikult kinnituksid



Kui see teid aitab, võite te näiteks pastapliiatsiga kirjutada plaastrile nädalapäeva

Plaastrit tuleb kanda pidevalt, kuni on aeg see uue vastu vahetada. Te võite uue plaastri asetamisel proovida erinevad piirkondi, et leida enda jaoks kõige mugavamad kohad, kus riided vastu plaastrit ei hõõru.

Kuidas Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e transdermaalseid plaastreid eemaldada

Tõmmake ettevaatlikult plaastri üks serv lahti ja eemaldage see täielikult naha küljest. Juhul kui liimijäägid jäävad nahale, leotage seda piirkonda sooja vee ja leebe seebiga või kasutage eemaldamiseks beebiõli. Alkoholi ja teisi lahustavaid vedelikke (küünelakieemaldajat ja muid lahusteid) ei tohi kasutada.

Pärast plaastri eemaldamist tuleb käsi pesta vee ja seebiga. Ravimi sattumisel silma või juhul kui silmad muutuvad pärast plaastri kasutamist punetavaks, tuleb silmi koheselt rohke veega loputada ja kui sümptomid ei leevene tuleb pöörduda arsti poole.

Kas Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalseid plaastreid võib kanda vannis käies, ujudes või päevitades?

- Vannis käimine, ujumine või duši all käimine ei kahjusta plaastrit. Kontrollige, et plaaster nende tegevuste käigus lahti ei tuleks.
- Vältige plaastri pikaajalist kokkupuudet välise kuumusega (nt ülemäärane päikesevalgus, saun, solaarium).

Mida teha, kui plaaster lahti tuleb

Kui plaaster tuleb lahti, asetage ülejäänud päevaks uus plaaster, seejärel vahetage see järgmisel päeval uue vastu nagu tavaliselt.

Millal ja kui kaua Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermaalseid plaastreid kasutada

- Ravist kasu saamiseks tuleb iga päev asetada uus plaaster, eelistatult iga päev samal ajal.
- Kasutage korraga ainult ühte Rivastigmine 3M Health Care Ltd. plaastrit ning vahetage plaaster uue vastu iga 24 tunni järel.

Kui te kasutate Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t rohkem kui ette nähtud

Kui te asetate kogemata rohkem kui ühe plaastri, eemaldage kõik plaastrid naha küljest ning teavitage oma arsti sellest, et olete kogemata asetanud rohkem kui ühe plaastri. Te võite vajada arstiabi. Mõnel inimesel, kes on kogemata võtnud liiga palju Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t, on tekkinud halb enesetunne (iiveldus), haiglane olek (oksendamine), kõhulahtisus, vererõhu tõus ja meelepetted. Ilmneda võib ka südametegevuse aeglustumine ja minestus.

Kui te unustate Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t kasutada

Kui te leiate, et olete unustanud plaastri kasutamata, asetage otsekohe uus plaaster. Järgmise plaastri võite asetada järgmisel päeval tavalisel ajal. Ärge asetage kahte plaastrit, kui plaaster jäi eelmisel korral kasutamata.

Kui te lõpetate Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t kasutamise

Kui te lõpetate plaastrite kasutamise, teavitage sellest oma arsti või apteekrit.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla suurem ravi alustamisel või annuse suurendamise järgselt. Tavaliselt need kõrvaltoimed kaovad aeglaselt kuni organism ravimiga kohaneb.

Eemaldage plaaster ning pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest, kuna need võivad muutuda tõsiseks:

Sage (võib mõjutada enam kui 1 patsienti 10-st):

- Söögiisu kadumine
- Pearinglus
- Erutatusetunne või unistus
- Kusepidamatus (võimetus hoida urineerimist tagasi)

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 patsienti 100-st):

- Südamerütmi häired, nt aeglane südamerütm
- Olematute asjade nägemine (hallutsinatsioonid)
- Maohaavand
- Dehüdratsioon (suur vedelikukadu)
- Hüperaktiivsus (kõrge aktiivsusetase, rahutus)
- Agressiivsus

Harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 1000-st):

- Kukkumine

Väga harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10000-st):

- Käte või jalgade jäikus
- Kätevärin

Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):

- Allergilised reaktsioonid plaastri piirkonnas, nt villid või põletikuline nahk

- Parkinsoni tõve nähtude süvenemine – treemor, jäikus ja lohistav kõnnak
- Kõhunäärmepeõletik - sümptomiteks on tugev ülakõhuvalu, halb enesetunne (iiveldus) või haiglane olek (oksendamine)
- Kiire või ebaregulaarne südametöö
- Kõrge vererõhk
- Krambihood
- Maksahäired (nahakollasus, silmavalgete kollaseks muutumine, ebatavaliselt tume uriin või teadmata põhjusega iiveldus, oksendamine, väsimus ja isutus)
- Maksa funktsionaalsete testide näitajate muutused
- Rahutus

Ülalmainitud kõrvaltoimete tekkimisel eemaldage plaaster ning pöörduge koheselt oma arsti poole.

Muud Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'e kapslite või suukaudse lahuse kõrvaltoimed, mis võivad esineda plaastriga:

Sage (mõjutada kuni 1 patsienti 10-st):

- Liigne süljeeritus
- Isutus
- Rahutusetunne
- Üldine halb enesetunne
- Värinad või segasus
- Suurenenud higistamine

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 patsienti 100-st):

- Südame rütmihäired (näiteks kiire südamerütm)
- Unehäired
- Juhuslik kukkumine

Harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 1000-st):

- Krambihood
- Soolehaavand
- Valu rinnus – võib olla põhjustatud spasmist südames

Väga harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10000-st):

- Kõrge vererõhk
- Kõhunäärmepeõletik - sümptomiteks on tugev ülakõhuvalu, halb enesetunne (iiveldus) või haiglane olek (oksendamine)
- Seedekulgl verejooks – ilminguteks veri väljaheites või haiglane olek
- Olematute asjade nägemine (hallutsinatsioonid)
- Mõnedel väga raskelt haigetel inimestel on esinenud rebendeid söögitorus (torujas organ, mis ühendab suud maoga)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivastigmine 3M Health Care Ltd.'t säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et plaaster on kahjustatud või näete märke riknemisest.

- Pärast plaastri eemaldamist murdke see kokku nii, et kleepuvad pinnad jäävad sissepoole ja suruge need kokku. Pange kasutatud plaaster tagasi kotikesse ja visake see minema nii, et lapsed seda kätte ei saaks. Pärast plaastri eemaldamist ärge puutuge sõrmedega silmi ning peske käsi seebi ja veega. Kui olmejäätmed põletatakse, võite plaastri majapidamisprügi hulka visata. Vastasel korral tuleb kasutatud plaastrid apteeki tagastada, eelistatult originaalpakendis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivastigmine 3M Health Care Ltd. sisaldab

- Toimeaine on rivastigmiin.
- Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermaalsed plaastrid: üks plaaster vabastab 24 tunni jooksul 4,6 mg rivastigmiini, on 4,15 cm² suurune ja sisaldab 7,17 mg rivastigmiini.
- Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermaalsed plaastrid: üks plaaster vabastab 24 tunni jooksul 9,5 mg rivastigmiini, on 8,3 cm² suurune ja sisaldab 14,33 mg rivastigmiini.
- Teised koostisosad on polüester, etüülvinüülatsetaat, akrülaatkopolümeer adhesiiv ja isopropüülmüristaat.

Kuidas Rivastigmine 3M Health Care Ltd. välja näeb ja pakendi sisu

Transdermaalsed plaastrid on ristkülikukujulised, ümmarguste nurkadega, ligikaudu 2,5 x 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermaalne plaaster) või 3,5 x 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermaalne plaaster).

Iga transdermaalne plaaster koosneb kolmest kihist: tagumine kiht, adhesiivne kiht, mis sisaldab ravimit ja läbipaistev, keskelt lõhega, eemaldatav kile.

Tagumine kiht on läbipaistev kuni poolläbipaistev ja märgistusega "R5" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermaalsed plaastrid) või "R10" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermaalsed plaastrid).

Üks transdermaalne plaaster on suletud ühte suletud kotikesse. Plaastrid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 7, 30, 60 ja 90 kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Enestia
Klößnerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

LE11 1EP
Ühendkuningriik
Tel: +44 (0)1509 611611

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud