

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdestä depotlaastarista vapautuu 24 tunnin kuluessa 4,6 mg rivastigmiinia. Yksi 4,15 cm² suuruinen depotlaastari sisältää 7.17 mg rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Suorakulmaiset depotlaastarit, n.2,5 cm x 1,8 cm, pyöristetyt reunat. Kussakin laastarissa on läpinäkyvä ja pois repäistävä suojakelmu, vaikuttava kerros, joka sisältää liimalääkematriksin (drug-in-adhesive, DIA), ja suojaava taustakerros. Taustakerros on läpinäkyvä tai läpikuultava, ja siinä on toistuva "R5"-merkintä..

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementia) diagnosointiin ja hoitoon. Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Kuten muutkin dementiapotilaille annettavat hoidot, rivastigmiinihoidon saa aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka huolehtii säännöllisestä lääkkeenannosta ja hoidon seurannasta.

Annostus

Depotlaastarit	Rivastigmiinin vapautumisnopeus 24 tunnin kuluessa <i>in vivo</i>
Rivastigmiini 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmiini 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmiini 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

* Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13.3 mg/24 h depotlaastarille ei ole tällä hetkellä myyntilupaa mutta depotlaastari voi olla saatavilla muiden myyntiluvan haltijoiden kautta.

Alkuannos

Hoito aloitetaan 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Ylläpitoannos

Jos potilas on hoitavan lääkärin arvion mukaan sietänyt vähintään neljä viikkoa jatkunutta hoitoa hyvin, 4,6 mg/24 h annos suurennetaan tasolle 9,5 mg/24 h, joka on suositeltu päivittäinen tehokas annos. Hoitoa jatketaan tällä annoksella niin kauan kuin siitä on potilaalle terapeuttista hyötyä.

Annoksen suurentaminen

9,5 mg/24 h on suositeltu päivittäinen ylläpitoannos, ja ylläpitohoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Jos hoito annoksella 9,5 mg/24 h on hyvin siedetty ja jatkunut vähintään kuusi kuukautta, hoitava lääkäri voi harkita annoksen suurentamista tasolle 13,3 mg/24 h potilailla, joilla on ilmennyt merkittävää kognition (mitattu laskuna MMSE-pisteissä) ja/tai toimintakyvyn heikentymistä (perustuen lääkärin arvioon) käytettäessä suositeltua ylläpitoavuorokausiannosta, 9,5 mg/24 h (ks. kohta 5.1).

Rivastigmiinin kliinistä hyötyä on arvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista on myös harkittava, jos näyttöä terapeuttisesta vaikutuksesta optimaaliannoksella ei enää havaita.

Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan häiritseviä vaikutuksia, on hoito keskeytettävä tilapäisesti, kunnes häiritsevät vaikutukset häviävät. Jos hoito keskeytyy vain kolmeksi päiväksi, voidaan depotlaastarien käyttöä jatkaa samalla annoksella. Muussa tapauksessa hoito aloitetaan uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Kapselien tai oraaliuoksen vaihtaminen depotlaastareihin

Suun kautta ja ihon läpi annettavilla rivastigmiinivalmisteilla aikaansaadaan samankaltainen altistus (ks. kohta 5.2). Näin ollen Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -kapseleita tai -oraaliuosta käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita seuraavaan tapaan:

- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 3 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita.
- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 6 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita.
- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 9 mg/vrk ja annos on vakiintunut ja hyvin siedetty, hän voi siirtyä käyttämään 9,5 mg/24 h depotlaastareita. Jos oraalinen 9 mg/vrk annos ei ole vakiintunut tai siedettävyyden huono, on suositeltavaa siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita.
- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 12 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 9,5 mg/24 h depotlaastareita.

4,6 mg/24 h depotlaastareihin siirtymisen jälkeen annosta voidaan suurentaa tasolle 9,5 mg/24 h, jos potilas on käyttänyt 4,6 mg/24 h laastareita vähintään neljän viikon ajan ja hoito on hyvin siedetty. 9,5 mg/24 h on suositeltava tehokas annos.

Ensimmäinen depotlaastari tulisi kiinnittää viimeisen suun kautta otetun annoksen jälkeisenä päivänä.

Erityisryhmät

- **Pediatriset potilaat:** Ei ole asianmukaista käyttää Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -valmistetta pediatrisille potilaille Alzheimerin tautiin.
- **Potilaat, joiden paino on alle 50 kg:** Annoksen titraamisessa suositeltua tehokasta annosta (9,5 mg/24 h) suuremmaksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaan paino on alle 50 kg (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla saattaa esiintyä enemmän häiritseviä vaikutuksia, ja hoidon keskeyttäminen häiritsevien vaikutusten takia saattaa olla todennäköisempää.
- **Maksan vajaatoiminta:** Maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Peroraalisia valmistemuotoja käytettäessä on kuitenkin havaittu altistuksen suurentuneen näillä potilailla. Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on siis seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkittävää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän häiritseviä vaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
- **Munuaisten vajaatoiminta:** Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Peroraalisia valmistemuotoja käytettäessä on kuitenkin havaittu altistuksen suurentuneen näillä potilailla. Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on siis seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkittävää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän häiritseviä vaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Depotlaastari kiinnitetään kerran vuorokaudessa joko ylä- tai alaselkään, olkavarteen tai rintakehään puhtaalle, kuivalle, karvattomalle, vahingoittumattomalle terveelle iholle siten, että tiukat vaatteet eivät hankaa sitä. Depotlaastaria ei tulisi kiinnittää reiteen eikä vatsan alueelle, sillä rivastigmiinin biologisen hyötyosuuden on todettu pienenevän, jos laastari kiinnitetään näille alueille.

Depotlaastaria ei saa kiinnittää punoittavalle, ärtyneelle eikä vahingoittuneelle iholle. Samaa kiinnityskohtaa ei tulisi käyttää uudelleen 14 päivään ihoärsytyksen riskin pitämiseksi mahdollisimman pienenä.

Potilaita ja hoitajia on ohjeistettava tärkeistä annostusohjeista:

- Edellisen päivän depotlaastari on poistettava joka kerta ennen uuden depotlaastarin laittamista pakoilleen (ks. kohta 4.9).
- Depotlaastari on vaihdettava uuteen 24 tunnin jälkeen. Käytössä saa olla vain yksi depotlaastari kerrallaan (ks. kohta 4.9).
- Depotlaastaria on painettava kämmenellä ihoon vähintään 30 sekunnin ajan kunnes depotlaastarin reunat kiinnittyvät hyvin.
- Jos depotlaastari irtoaa, uusi laastari kiinnitetään loppupäivän ajaksi. Se on vaihdettava uuteen, normaaliin aikaan seuraavana päivänä.
- Depotlaastaria voidaan käyttää kaikissa normaalielämän tilanteissa, mukaan lukien kylvetäessä ja lämpimällä ilmalla.
- Depotlaastaria ei saa altistaa pitkäaikaisesti ulkoisille lämmönlähteille (esim. liialliselle auringolle, saunalle, solariumin).
- Depotlaastaria ei saa leikata osiin.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Tämä ilmenee etenkin annosta muutettaessa. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Lääkevalmisteiden väärinkäyttö ja annostusvirheestä johtuva yliannostus

Rivastigmiini-depotlaastareiden väärinkäyttö ja annostusvirheet ovat johtaneet vakaviin haittavaikutuksiin; jotkin tapauksista vaativat sairaalahoitoa, ja harvoin johtivat kuolemaan (ks. kohta 4.9). Suurin osa väärinkäyttö- ja annostusvirhetapauksista olivat seurausta siitä, että edellistä depotlaastaria ei irrotettu ennen uuden laastarin laittamista ja useiden depotlaastareiden yhtäaikaisesta käytöstä. Potilaita ja heidän hoitajiaan on ohjeistettava tärkeistä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarin annostusohjeista (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä hoidon alussa tai annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Painon lasku

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua koliiniesteraasin estäjien kuten rivastigmiinin käytön aikana. Potilaan painoa on tarkkailtava Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien

käytön aikana.

Muut haittavaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita määrätään:

- potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8);
- potilaille, joilla on aktiivinen mahahaava tai pohjukais-suolihaava tai alttius tämäntyppisiin sairauksiin, sillä rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä (ks. kohta 4.8);
- potilaille, joilla on alttius virtsatieobstruktiolle ja kouristuskohtauksille, sillä kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa näitä sairauksia;
- potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieydy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumattomia rivastigmiinin käyttöön liittyneitä ihon yliherkkyysoireita on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Muut varoitukset ja varotoimet

Rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien käsittelyn jälkeen on varottava, ettei depotlaastarien sisältämiä aineita pääse silmiin (ks. kohta 5.3). Kädet on pestävä saippualla ja vedellä depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Silmäkontaktitapauksissa tai jos silmät punoittavat depotlaastarin vaihdon jälkeen, silmät on huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä ja mikäli tilanne ei korjaannu, on otettava yhteys lääkäriin.

Erityisryhmät

- Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, ja haittavaikutukset saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.2). Nosta annosta varovasti ja seuraa näitä potilaita haittavaikutusten varalta (esim. liiallinen pahoinvointi tai oksentelu). Harkitse ylläpitoannoksen pienentämistä 4,6 mg/24 h depotlaastariin, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.
- Maksan vajaatoiminta: Kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Harkitse 4,6 mg/24 h depotlaastareiden käyttämistä sekä aloitus- että **enimmäisannoksena** näillä potilailla.
- Munuaisten vajaatoiminta: Kliinisesti merkittävää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Harkitse 4,6 mg/24 h

depotlaastareiden käyttämistä sekä aloitus- että **enimmäisannoksena** näillä potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotlaastareilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa voimistaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutuksia anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei tulisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa suun kautta annettava rivastigmiinia käytettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diasepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Suun kautta annettava rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja suun kautta annettavan rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin antaminen samanaikaisesti usein käytettyjen lääkevalmisteiden kuten antasidien, antiemeettien, diabeteslääkkeiden, keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden, beetasalpaajien, kalsiuminestäjien, inotrooppisten aineiden, angina pectoris -lääkkeiden, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, estrogeenien, kipulääkkeiden, bentsodiatsepiinien ja antihistamiinien kanssa ei aiheuttanut muutoksia rivastigmiinin kineetiikassa eikä suurentanut kliinisesti merkittävien haittavaikutusten riskiä.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt riineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotalla ja kaniinilla ei havaittu vaikutuksia fertilitettiin eikä alkion- tai sikiönkehitykseen paitsi annoksilla, jotka olivat emoille toksisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa pyörtymistä tai deliriumia. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiapotilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa (yleensä lievistä keskivaikeisiin) ovat yleisimpiä rivastigmiini-depotlaastareiden käytön yhteydessä esiintyvistä haittavaikutuksista. Seuraavaksi yleisimpiä

haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavaan liittyviä, kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyyssuokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin 854 Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla rivastigmiini-depotlaastareilla tehdyissä satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa lume- ja aktiivikontrolloiduissa 24–48 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisissä tiedoissa.

Taulukko 1

Infektiot	
Yleinen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen
Melko harvinainen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Ahdistus, masennus, delirium, kiihtyneisyys
Melko harvinainen	Aggressiivisuus
Tuntematon	Hallusinaatiot, levottomuus
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, pyörtyminen, huimaus
Melko harvinainen	Psikomotorinen yliaktiivisuus
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaalioireet
Tuntematon	Parkinsonin taudin paheneminen, kouristukset
Sydän	
Melko harvinainen	Bradykardia
Tuntematon	Eteis-kammion taudit, eteisvärinä, takykardia, sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Tuntematon	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu
Melko harvinainen	Mahahaava
Tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus, suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina, ihottuma, eryteema, urtikaria, rakkulat, allerginen dermatiitti, laaja-alaiset ihon yliherkkyysoireet
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Ihoreaktiot depotlaastarin kiinnityskohdassa (esim. kiinnityskohdan punoitus, kiinnityskohdan kutina, kiinnityskohdan turvotus, kiinnityskohdan ihottuma, kiinnityskohdan ärsytys), asteeniset tilat (esim. väsymys, voimattomuus), kuume, laihtuminen
Harvinainen	Kaatuminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun yllä mainitussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin 13,3 mg/24 h annosta suurempia annoksia, unettomuutta ja sydämen vajaatoimintaa todettiin useammin kuin 13,3 mg/24 h -ryhmässä tai lumeryhmässä. Tämä viittaa annos-vaikutussuhteen olemassaoloon. Rivastigmiini 13,3 mg/24 h

depotlaastariyhmässä näitä tapahtumia ei kuitenkaan esiintynyt sen useammin kuin lumeryhmässäkään.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu vain rivastigmiini-kapselien ja -oraaliliuoksen käytön yhteydessä eikä siis rivastigmiini-depotlaastareilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa: uneliaisuus, huonovointisuus, vapina, sekavuus, lisääntynyt hikoilu (yleinen); pohjukaissuolihaavat, angina pectoris (harvinainen); ruoansulatuskanavan verenvuodot (hyvin harvinainen); ja joissakin tapauksissa voimakas oksentelu, johon liittyi ruokatorven repeämä (yleisyys tuntematon).

Ihoärsytys

24 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaiden ihoreaktiot mitattiin jokaisen käynnin yhteydessä erityisellä ihoärsytysasteikolla, jolla pisteytettiin depotlaastarin kiinnityskohdassa esiintyneen punoituksen, turvotuksen, hilseilyn, halkeilun, kutinan ja kivun/pistelyn/kuumotuksen vaikeusaste. Yleisin oire oli punoitus, joka kuitenkin hävisi 24 tunnin kuluessa valtaosalla potilaista. Yleisimpiä rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todettuja oireita (ihoärsytysasteikolla mitattuna) tässä 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa olivat hyvin lievä (21,8 %), lievä (12,5 %) tai keskivaikea (6,5 %) punoitus ja hyvin lievä (11,9 %), lievä (7,3 %) tai keskivaikea (5,0 %) kutina. Rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todetuista vaikeista oireista yleisimpiä olivat kutina (1,7 %) ja punoitus (1,1 %). Useimmat ihoreaktiot rajoittuivat depotlaastarin kiinnityskohtaan, ja vain 2,4 % rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmän potilaista keskeytti hoidon niiden takia.

48 viikon pituisessa aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin ihoärsytystä potilaan tai häntä hoitavan henkilön ilmoittamina haittavaikutuksina. Yleisimmät ilmoitettuja ihoärsytystapahtumia kaksoissokkoutetun jakson ensimmäisten 24 viikon aikana olivat kiinnityskohdan punoitus (rivastigmiini 13,3 mg/24 h depotlaastariyhmässä 5,7 % ja rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmässä 4,6 %) ja kiinnityskohdan kutina (13,3 mg/24 h -ryhmässä 3,6 % ja 9,5 mg/24 h -ryhmässä 2,8 %). Näiden tapahtumien yleisyys pieneni molemmissa hoitoryhmissä ajan (> 24 viikkoa) myötä: kiinnityskohdan punoitusta oli 13,3 mg/24 h -ryhmässä 0,8 %:lla ja 9,5 mg/24 h -ryhmässä 1,6 %:lla, ja kiinnityskohdan kutinaa 13,3 mg/24 h -ryhmässä 0,4 %:lla ja 9,5 mg/24 h -ryhmässä 1,2 %:lla. Kiinnityskohdan kutina johti hoidon keskeyttämiseen 1,1 %:lla potilaista kummassakin hoitoryhmässä koko 48 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Kiinnityskohdan reaktioiden vaikeusaste oli useimmiten lievä tai kohtalainen, ja vaikeaksi se luokiteltiin alle 2 %:lla potilaista.

Tiedonkeräysmenetelmien erojen vuoksi ihoärsytystapahtumien yleisyyttä ei voida verrata suoraan näiden tutkimusten välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luehdun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat suun kautta otettavaa rivastigmiinihoitoa. Kun oireita on esiintynyt, niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa potilas otti 46 mg rivastigmiinia suun kautta; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa. Rivastigmiini-depotlaastareiden väärin käytöstä/annostusvirheistä (käytössä useampi kuin 1 laastari samaan aikaan) seuranneita yliannostustapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Tyypilliset oireet näissä tapauksissa ovat olleet samankaltaisia kuin suun kautta otettaviin rivastigmiinivalmisteisiin liittyvissä yliannostustapauksissa.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa kaikki Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarit on irrotettava välittömästi, eikä seuraavien 24 tunnin aikana saa kiinnittää uutta depotlaastaria. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisväitteisiiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n perorallisen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla perorallisen rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Perorallisen rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n aktiivisuutta estävä vaikutus.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa koskevat kliiniset tutkimukset

Rivastigmiini-depotlaastarien teho Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa ydintutkimuksessa ja sen avoimessa jatkovaiheessa sekä 48 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, vertailuvalmisteella tehdyssä tutkimuksessa.

24 viikon pituinen lumekontrolloitu tutkimus

Lumekontrolloituun tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10-20. Rivastigmiinin teho osoitettiin riippumattomilla, alaspesifisillä arviointimenetelmillä, joita käytettiin 24 viikon hoitojakson aikana määrääjain. Näihin menetelmiin kuuluivat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toimista, joihin kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotiaskareet kuten ostokset, orientaatiokyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito). Näistä kolmesta arviointimenetelmästä viikon 24 kohdalla saadut tulokset on esitetty yhteenvedona taulukossa 2.

Taulukko 2

	Rivastigmii ni-depot- laastarit 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmii ni-kapselit 12 mg/vrk N = 256	Lumelääke N = 282
ITT-LOCF-populaatio			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Keskimääräinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-arvo vs. Lumelääke	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Pistekeskiarvo ± keskihajonta	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-arvo vs. Lumelääke	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Keskimääräinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-arvo vs. Lumelääke	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ vs. lumelääke

ITT: hoitoaikomus; LOCF: viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio

¹ Perustuu ANCOVA-malliin, jossa tekijöinä hoito ja maa, kovariaattina lähtötilanteessa mitattu arvo. Negatiivinen ADAS-Cog-muutos osoittaa paranemista. Positiivinen ADCS-ADL-muutos osoittaa paranemista.

² Perustuu CMH-testiin (van Elterenin testi), jaottelu maan perusteella. ADCS-CGIC-pistearvo < 4 osoittaa paranemista.

Tulokset potilaista, joilla todettiin 24 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty taulukossa 3. Kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemiseksi ADAS-Cog-pisteissä, ADCS-CGIG-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa, ja ADCS-ADL-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa.

Taulukko 3:

	Potilaat, joilla todettiin kliinisesti merkitsevä vaste (%)		
	Rivastigmiini-depot-laastarit 9,5 mg/24 N = 251	Rivastigmiini-kapselit 12 mg/vrk N = 256	Lumelääke N = 282
ITT-LOCF-populaatio			
Vähintään 4 pisteen paraneminen ADAS-Cog-pisteissä ja ADCS-CGIG-pistearvon ja ADCS-ADL-pistearvon pysyminen vähintään lähtöarvossa	17,4	19,0	10,5

p-arvo vs. Lumelääke	0,037*	0,004*
----------------------	--------	--------

*p < 0,05 vs. lumelääke

Lokeromallin mukaan rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastareilla saavutettu altistus oli samankaltainen kuin 12 mg/vrk peroraalisella annoksella saavutettu altistus.

48 viikon pituinen aktiivikontrolloitu tutkimus

Aktiivisella vertailuvalmisteella toteutettuun tutkimukseen osallistui potilaita, joiden MMSE-lähtöpisteet olivat 10–24. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata 13,3 mg/24 h depotlaastarin ja 9,5 mg/24 h depotlaastarin tehoa 48 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla, joiden toimintakyky ja kognitio olivat heikentyneet aiemman 24–48 viikon pituisen avoimen hoitovaiheen jälkeen. Avoimessa vaiheessa käytettiin ylläpitohoitona 9,5 mg/24 h depotlaastaria. Toimintakyvyn heikkenemistä arvioi tutkija, ja kognition heikkenemisen määritelmänä oli MMSE-pisteiden pieneneminen > 2 pisteellä edellisestä käynnistä tai > 3 pisteellä lähtötilanteesta. Tehoa arvioitiin ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, suoritusperusteinen kognitioasteikko) sekä ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) -työkaluilla, joiden avulla arvioidaan välineellisten toimintojen suorittamista, kuten talousasioiden hoito, ruoanvalmistus, kaupassa käynti, kyky orientoitua ympäristöön ja kyky selviytyä ilman valvontaa. Taulukossa 4 esitetään yhteenvetona 48 viikon tulokset näillä kahdella asteikolla arvioituna.

Taulukko 4

Populaatio /Käynti	Rivastigmiini 15 cm ² N = 265		Rivastigmiini 10 cm ² N = 271		Rivastigmiini 15 cm ²		Rivastigmiini 10 cm ²
	n	Keski- arvo	n	Keski- arvo	DLSM	95 % CI	p-arvo
ADAS-Cog							
LOCF	Lähtö- tilanne	264	34,4	268	34,9		
	Kaksoissokkoutus, viikko 48	Arvo	264	33,5	268	39,7	
		Muutos	264	4,1	268	4,9	-0,8 (-2,1 – 0,5) 0,227
ADCS-IADL							
LOCF	Lähtö- tilanne	265	27,5	271	25,8		
	Viikko 48	Arvo	265	23,1	271	19,6	
		Muutos	265	-4,4	271	-6,2	2,2 (0,8 – 3,6) 0,002*

CI = luottamusväli

DLSM = pienimmän neliösumman keskiarvojen ero.

LOCF = viimeisimmän havaintoarvon eteenpäin siirtämismenettely.

ADAS-cog-pisteet: Negatiivinen DLSM-muutos tarkoittaa, että tilanne koheni rivastigmiini 15 cm²-depotlaastareilla enemmän kuin rivastigmiini 10 cm²-depotlaastareilla.

ADCS-IADL-pisteet: Positiivinen DLSM-muutos tarkoittaa, että tilanne koheni rivastigmiini 15 cm²-depotlaastareilla enemmän kuin rivastigmiini 10 cm²-depotlaastareilla.

N on niiden potilaiden lukumäärä, joista on saatavana lähtötilanteen arvio (aiemman, avoimen vaiheen viimeinen arvio) ja vähintään 1 arvio lähtötilanteen jälkeen (LOCF-arviota varten).

DLSM, 95 % CI ja p-arvot perustuvat maan ja ADAS-cog-lähtöpisteiden mukaan korjattuun ANCOVA-malliin (kovarianssianalyysiin).

* p < 0,05

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinivalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy rivastigmiini-depotlaastareista hitaasti. Mitattavia plasman lääkeainepitoisuuksia on havaittavissa vasta 0,5-1 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. C_{max} saavutetaan 10-16 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen plasman lääkeainepitoisuudet pienenevät hitaasti 24 tunnin annostelujakson aikana. Mikäli annostelua jatketaan (kuten vakaassa tilassa) ja depotlaastari vaihdetaan uuteen, plasman lääkeainepitoisuuksien hidas lasku jatkuu vielä keskimäärin noin 40 minuutin ajan, kunnes uudesta depotlaastarista imeytyy lääkeainetta nopeammin kuin sitä eliminoituu, ja pitoisuudet plasmassa lähtevät taas nousuun saavuttaen uuden huippuarvon noin 8 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa pienimmät lääkeainepitoisuudet ovat noin 50 % huippupitoisuuksista toisin kuin suun kautta tapahtuvassa annostelussa, jossa lääkeainepitoisuudet pienenevät lähes olemattomiksi annosten välillä. Rivastigmiinialtistus (C_{max} ja AUC) suureni epäsuhtaisesti 2,6-kertaiseksi kun annos suurennettiin 4,6 mg/24 h depotlaastarista 9,5 mg/24 h depotlaastariin ja 4,9-kertaiseksi kun annos suurennettiin 13,3 mg/24 h depotlaastariin, joskin vaikutus on lievempi kuin peroraalisen lääkemuodon kohdalla. Huippupitoisuuksien ja pienimpien pitoisuuksien suhteellista eroa ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) mittaava vaihteluindeksi (FI) oli rivastigmiini 4,6 mg/24 h depotlaastarilla 0,58, rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastarilla 0,77 ja rivastigmiini 13,3 mg/24 h depotlaastarilla 0,72. Huippupitoisuuksien ja pienimpien pitoisuuksien välinen ero oli siis huomattavasti pienempi kuin peroraalisen lääkemuodon kohdalla (FI = 3,96 (6 mg/vrk) ja 4,15 (12 mg/vrk)).

Depotlaastarista 24 tunnin aikana vapautuva annos (mg/24 h) ei ole suoraan verrattavissa kapselin sisältämään rivastigmiiniannokseen (mg) plasmassa 24 tunnin aikana saavutettavien rivastigmiinipitoisuuksien suhteen.

Rivastigmiinin kerta-annoksen farmakokineettisten parametrien potilaskohtainen vaihtelu (suhteutettu annokseen ja potilaan painoon) oli ihon läpi annettaessa 43 % (C_{max}) ja 49 % (AUC_{0-24h}) ja suun kautta otettaessa 74 % ja 103 %. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä vakaan tilan tutkimuksessa potilaiden välinen vaihtelu oli depotlaastarien käytön yhteydessä enintään 45 % (C_{max}) ja 43 % (AUC_{0-24h}) ja peroraalisen lääkemuodon käytön yhteydessä enintään 71 % ja 73 %.

Vakaassa tilassa vaikuttavalle aineelle alustumisen (rivastigmiini ja NAP226-90-metaboliitti) ja potilaan painon välillä havaittiin yhteys Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. 65 kg painavaan potilaaseen verrattuna 35 kg painavan potilaan rivastigmiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat noin kaksi kertaa suuremmat ja 100 kg painavan potilaan rivastigmiinipitoisuudet noin puolta pienemmät. Painon vaikutus potilaan alustukseen vaikuttavalle aineelle viittaa siihen, että hyvin pienipainoisten potilaiden annoksen suurentaminen vaatii erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Suurin altistus (AUC_{∞}) rivastigmiinille (ja NAP226-90-metaboliitille) saavutettiin, kun depotlaastari kiinnitettiin yläselkään, rintakehään tai olkavarteen. Altistus oli noin 20-30 % pienempi, kun depotlaastari kiinnitettiin vatsan alueelle tai reiteen.

Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei todettu merkittävää rivastigmiinin tai NAP226-90-metaboliitin kertymistä plasmassa, mutta depotlaastarihoidon toisena päivänä mitatut lääkepitoisuudet olivat ensimmäisen hoitopäivän pitoisuuksia suuremmat.

Jakautuminen

Rivastigmiini sitoutuu heikosti (noin 40-prosenttisesti) plasman proteiineihin. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen, ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti, ja sen eliminaation ilmeinen puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Imeytymisnopeus rajoitti eliminaatiota (flip-flop-kinetiikka), mikä selittää sen, miksi $t_{1/2}$ oli depotlaastarien käytön jälkeen (3,4 h) pidempi kuin peroraalisen tai laskimoon annettavan hoidon jälkeen (1,4-1,7 h). Rivastigmiini metaboloituu pääasiassa

koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta NAP226-90-metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin heikko asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*. *In vitro* -tutkimuksista ja eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähäisessä määrin rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/h laskimoon annetun 0,2 mg:n annoksen jälkeen ja laski tasolle 70 l/h laskimoon annetun 2,7 mg:n annoksen jälkeen. Tämä sopii rivastigmiinin eliminaation saturoitumisesta johtuvaa ei-lineaarista ja epäsuhtaista farmakokinetiikkaa koskeviin havaintoihin.

Metaboliitin ja alkuperäisen lääkeaineen AUC_{∞} -suhde oli depotlaastarin käytön jälkeen noin 0,7 ja peroraalisen annostelun jälkeen noin 3,5. Tämä viittaa siihen, että metabolia jää transdermaalisen hoidon kohdalla huomattavasti vähäisemmäksi kuin peroraalisen hoidon kohdalla. NAP226-90-metaboliittia muodostuu depotlaastarien käytön yhteydessä vähemmän kuin suun kautta toteutettavan hoidon yhteydessä luultavasti siksi, että presysteemistä metaboliaa (ensikierron metaboliaa maksassa) ei tapahdu.

Eliminaatio

Muuttumattomassa muodossa olevan rivastigmiinin pitoisuudet virtsassa jäävät häviävän pieniksi. Depotlaastarien käytön yhteydessä pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. Peroraalisen ^{14}C -rivastigmiinin annon jälkeen lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen.

Läkkäät

Ikä ei vaikuttanut rivastigmiinialtistukseen, kun Alzheimerin tautia sairastavia potilaita hoidettiin rivastigmiini-depotlaastareilla.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiini-depotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Peroraalisen annon jälkeen rivastigmiinin C_{\max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin henkilöihin verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiini-depotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Peroraalisen annon jälkeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{\max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{\max} -arvon tai AUC-arvon muutoksia ei kuitenkaan todettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta ja paikallisesti annosteltavalla rivastigmiinilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla, kaniineilla, koirilla ja minisioilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Suun kautta tapahtuvaa ja paikallista annostelua jouduttiin rajoittamaan tutkimuksissa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden takia.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen periferisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli yli 10^4 kertaa suurempi kuin odotettavissa oleva kliininen altistus. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu suurimmalla siedetyllä peroraalisella ja paikallisesti annettulla annoksella tehdyissä hiiritutkimuksissa eikä suurimmalla siedetyllä peroraalisella annoksella tehdyssä rottatutkimuksessa. Altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli suurin piirtein samaa luokkaa kuin rivastigmiinikapselien ja -depotlaastarien suurimmilla annoksilla saavutettu altistus ihmisillä.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Tiineillä eläimillä ei ole tehty spesifisiä ihotutkimuksia.

Rivastigmiinidepotlaastarit eivät olleet fototoksisia. Joissakin muissa ihotoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa koe-eläimillä (myös verrokeilla) todettiin lievää ihoärsytystä. Tämän perusteella rivastigmiini-depotlaastarit saattavat aiheuttaa potilaille lievää ihon punoitusta. Kun rivastigmiinia annosteltiin kaniinien silmiin primaarisissa silmä-ärsytystutkimuksissa, se aiheutti sidekalvon punoitusta ja turvotusta, sarveiskalvon samentumia ja mioosia, jotka kestivät 7 päivän ajan. Potilaan tai potilasta hoitavan henkilön on siis varottava, ettei depotlaastarin sisältämiä aineita pääse silmiin depotlaastarin käsittelyn jälkeen (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Taustakerros:

- Polyesteri ja etyylivinyliasettaatti
- Lääkeliimamatriksi (Drug-in-adhesive, DIA):
- Akrylaattikopolymeeriliima
 - Isopropyylimyristaatti

Repäisyosa:

- Polyesteri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Depotlaastarin kiinnityskohdassa ei pidä käyttää emulsiovoiteita, kosteusvoiteita eikä talkkia, sillä ne voivat heikentää laastarin kiinnitystä.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuumasaumat pussit, jotka on valmistettu paperi-/alumiini-/akrylonitriilimetakrylaatti-kopolymeerilaminaatista. Yksi pussi sisältää yhden depotlaastarin.

Saatavissa 7, 30, 60 ja 90 pussin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Käytetyt depotlaastarit tulee taittaa kahtia liimapuoli sisäänpäin, laittaa takaisin alkuperäiseen suojapussiinsa ja hävittää turvallisesti ja poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä. Käytetyt ja käyttämättä jääneet depotlaastarit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,

Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdestä depotlaastarista vapautuu 24 tunnin kuluessa 9,5 mg rivastigmiinia. Yksi 8,3 cm² suuruinen depotlaastari sisältää 14,33 mg rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Suorakulmaiset depotlaastarit, n.3,5 cm x 2,6 cm, pyöristetyt kulmat. Kussakin laastarissa on läpinäkyvä ja pois repäistävä suojakelmu, vaikuttava kerros, jossa on lääkeliihamatriksi (drug-in-adhesive, DIA), ja suojaava taustakerros. Taustakerros on läpinäkyvä tai läpikuultava, ja siinä on taustava "R10"-merkintä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireennukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) diagnosointiin ja hoitoon. Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Kuten muutkin dementiapotilaille annettavat hoidot, rivastigmiinihoidon saa aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka huolehtii säännöllisestä lääkkeenannosta ja hoidon seurannasta.

Annostus

Depotlaastarit	Rivastigmiinin vapautumisnopeus 24 tunnin kuluessa <i>in vivo</i>
Rivastigmiini 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmiini 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmiini 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13.3 mg/24 h depotlaastarille ei ole tällä hetkellä myyntilupaa mutta depotlaastari voi olla saatavilla muiden myyntiluvan haltijoiden kautta.

Alkuannos

Hoito aloitetaan 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Ylläpitoannos

Jos potilas on hoitavan lääkärin arvion mukaan sietänyt vähintään neljä viikkoa jatkunutta hoitoa hyvin, 4,6 mg/24 h annos suurennetaan tasolle 9,5 mg/24 h, joka on suositeltu päivittäinen tehokas annos. Hoitoa jatketaan tällä annoksella niin kauan kuin siitä on potilaalle terapeuttista hyötyä.

Annoksen suurentaminen

9,5 mg/24 h on suositeltu päivittäinen ylläpitoannos, ja ylläpitohoitoa on jatkettava niin kauan kuin

potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Jos hoito annoksella 9,5 mg/24 h on hyvin siedetty ja jatkunut vähintään kuusi kuukautta, hoitava lääkäri voi harkita annoksen suurentamista tasolle 13,3 mg/24 h potilailla, joilla on ilmennyt merkittävää kognition (mitattu laskuna MMSE-pisteissä) ja/tai toimintakyvyn heikentymistä (perustuen lääkärin arvioon) käytettäessä suositeltua ylläpitovuorokausiannosta, 9,5 mg/24 h (ks. kohta 5.1).

Rivastigmiinin kliinistä hyötyä on arvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista on myös harkittava, jos näyttöä terapeuttisesta vaikutuksesta optimaaliannoksella ei enää havaita.

Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan hättävaihtuksia, on hoito keskeytettävä tilapäisesti, kunnes hättävaihtukset häviävät. Jos hoito keskeytyy vain kolmeksi päiväksi, voidaan depotlaastarien käyttöä jatkaa samalla annoksella. Muussa tapauksessa hoito aloitetaan uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Kapselien tai oraaliliuoksen vaihtaminen depotlaastareihin

Suun kautta ja ihon läpi annettavilla rivastigmiinivalmisteilla aikaansaadaan samankaltainen altistus (ks. kohta 5.2). Näin ollen rivastigmiini-kapseleita tai -oraaliliuosta käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita seuraavaan tapaan:

- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 3 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita.
- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 6 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita.
- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 9 mg/vrk ja annos on vakiintunut ja hyvin siedetty, hän voi siirtyä käyttämään 9,5 mg/24 h depotlaastareita. Jos oraalinen 9 mg/vrk annos ei ole vakiintunut tai siedettävyyden on huono, on suositeltavaa siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita.
- Jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 12 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 9,5 mg/24 h depotlaastareita.

4,6 mg/24 h depotlaastareihin siirtymisen jälkeen annosta voidaan suurentaa tasolle 9,5 mg/24 h, jos potilas on käyttänyt 4,6 mg/24 h laastareita vähintään neljän viikon ajan ja hoito on hyvin siedetty. 9,5 mg/24 h on suositeltava tehokas annos.

Ensimmäinen depotlaastari tulisi kiinnittää viimeisen suun kautta otetun annoksen jälkeisenä päivänä.

Erityisryhmät

- **Pediatriset potilaat:** Ei ole asianmukaista käyttää Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-valmistetta pediatrisille potilailla Alzheimerin tautiin.
- **Potilaat, joiden paino on alle 50 kg:** Annoksen titraamisessa suositeltua tehokasta annosta (9,5 mg/24 h) suuremmaksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaan paino on alle 50 kg (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla saattaa esiintyä enemmän hättävaihtuksia, ja hoidon keskeyttäminen hättävaihtusten takia saattaa olla todennäköisempää.
- **Maksan vajaatoiminta:** Maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Peroraalisia valmistemuotoja käytettäessä on kuitenkin havaittu altistuksen suurentuneen näillä potilailla. Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on siis seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkittävää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän hättävaihtuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
- **Munuaisten vajaatoiminta:** Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Peroraalisia valmistemuotoja käytettäessä on kuitenkin havaittu altistuksen suurentuneen näillä potilailla. Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on siis seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkittävää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän hättävaihtuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Depotlaastari kiinnitetään kerran vuorokaudessa joko ylä- tai alaselkään, olkavarteen tai rintakehään puhtaalle, kuivalle, karvattomalle, vahingoittumattomalle terveelle iholle siten, että tiukat vaatteet

eivät hankaa sitä. Depotlaastaria ei tulisi kiinnittää reiteen eikä vatsan alueelle, sillä rivastigmiinin biologisen hyötyosuuden on todettu pienenevän, jos laastari kiinnitetään näille alueille.

Depotlaastaria ei saa kiinnittää punoittavalle, ärtyneelle eikä vahingoittuneelle iholle. Samaa kiinnityskohtaa ei tulisi käyttää uudelleen 14 päivään ihoärsytyksen riskin pitämiseksi mahdollisimman pienenä.

Potilaita ja hoitajia on ohjeistettava tärkeistä annostusohjeista:

- Edellisen päivän depotlaastari on poistettava joka kerta ennen uuden depotlaastarin laittamista pakoilleen (ks. kohta 4.9).
- Depotlaastari on vaihdettava uuteen 24 tunnin jälkeen. Käytössä saa olla vain yksi depotlaastari kerrallaan (ks. kohta 4.9).
- Depotlaastaria on painettava kämmenellä ihoon vähintään 30 sekunnin ajan kunnes depotlaastarin reunat kiinnittyvät hyvin.
- Jos depotlaastari irtoaa, uusi laastari kiinnitetään loppupäivän ajaksi. Se on vaihdettava uuteen, normaaliin aikaan seuraavana päivänä.
- Depotlaastaria voidaan käyttää kaikissa normaalielämän tilanteissa, mukaan lukien kylvettäessä ja lämpimällä ilmalla.
- Depotlaastaria ei saa altistaa pitkäaikaisesti ulkoisille lämmönlähteille (esim. lämpimälle auringolle, saunalle, solariumin).
- Depotlaastaria ei saa leikata osiin.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketusihottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Tämä ilmenee etenkin annosta muutettaessa. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Lääkevalmisteen väärinkäyttö ja annostusvirheestä johtuva yliannostus

Rivastigmiini-depotlaastareiden väärinkäyttö ja annostusvirheet ovat johtaneet vakaviin haittavaikutuksiin; jotkin tapauksista vaativat sairaalahoitoa, ja harvoin johtivat kuolemaan (ks. kohta 4.9). Suurin osa väärinkäyttö- ja annostusvirhetapauksista olivat seurausta siitä, että edellistä depotlaastaria ei irrotettu ennen uuden laastarin laittamista ja useiden depotlaastareiden yhtäaikaisesta käytöstä. Potilaita ja heidän hoitajiaan on ohjeistettava tärkeistä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarin annostusohjeista (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä hoidon alussa tai annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Painon lasku

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua koliiniesteraasin estäjien kuten rivastigmiinin käytön aikana. Potilaan painoa on tarkkailtava Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien käytön aikana.

Muut haittavaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita määrätään:

- potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8);
- potilaille, joilla on aktiivinen mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyyppisiin sairauksiin, sillä rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä (ks. kohta 4.8);
- potilaille, joilla on alttius virtsatieobstruktioille ja kouristuskohtauksille, sillä kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa näitä sairauksia;
- potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieydy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumattomia rivastigmiinin käyttöön liittyneitä ihon yliherkkyysoireita on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Muut varoitukset ja varotoimet

Rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien käsittelyn jälkeen on varottava, ettei depotlaastarien sisältämiä aineita pääse silmiin (ks. kohta 5.3). Kädet on pestävä saippualla ja vedellä depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Silmäkontaktitapauksissa tai jos silmät punoittavat depotlaastarin vaihdon jälkeen, silmät on huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä ja mikäli tilanne ei korjaannu, on otettava yhteys lääkäriin.

Erityisryhmät

- Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, ja haittavaikutukset saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.2). Nosta annosta varovasti ja seuraa näitä potilaita haittavaikutusten varalta (esim. liiallinen pahoinvointi tai oksentelu). Harkitse ylläpitoannoksen pienentämistä 4,6 mg/24 h depotlaastariin, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.
- Maksan vajaatoiminta: Kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Harkitse 4,6 mg/24 h depotlaastareiden käyttämistä sekä aloitus- että **enimmäisannoksena** näillä potilailla.
- Munuaisten vajaatoiminta: Kliinisesti merkittävää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Harkitse 4,6 mg/24 h depotlaastareiden käyttämistä sekä aloitus- että **enimmäisannoksena** näillä potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa voimistaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutuksia anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei tulisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa suun kautta annettava rivastigmiinia käytettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Suun kautta annettava rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja suun kautta annettavan rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin antaminen samanaikaisesti usein käytettyjen lääkevalmisteiden kuten antasidien, antiemeettien, diabeteslääkkeiden, keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden, beetasalpaajien, kalsiuminestäjien, inotrooppisten aineiden, angina pectoris -lääkkeiden, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, estrogeenien, kipulääkkeiden, bensodiatsepiinien ja antihistamiinien kanssa ei aiheuttanut muutoksia rivastigmiinin kinetiikassa eikä suurentanut kliinisesti merkittävien haittavaikutusten riskiä.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Fertilitteetti

Rotalla ja kaniinilla ei havaittu vaikutuksia fertilitettiin eikä alkion- tai sikiönkehitykseen paitsi annoksilla, jotka olivat emoille toksisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa pyörtymistä tai deliriumia. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiapotilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa (yleensä lievistä keskivaikeisiin) ovat yleisimpiä rivastigmiini-depotlaastareiden käytön yhteydessä esiintyvistä haittavaikutuksista. Seuraavaksi yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavaan liittyviä, kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin 854 Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla Rivastigmine-depotlaastareilla tehdyissä satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa lume- ja aktiivikontrolloiduissa 24–48 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisissä tiedoissa.

Taulukko 1

Infektiot	
Yleinen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen
Melko harvinainen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Ahdistus, masennus, delirium, kiihtyneisyys
Melko harvinainen	Aggressiivisuus
Tuntematon	Hallusinaatiot, levottomuus
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, pyörtyminen, huimaus
Melko harvinainen	Psikomotorinen yliaktiivisuus
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaalioireet
Tuntematon	Parkinsonin taudin paheneminen, kouristukset
Sydän	
Melko harvinainen	Bradykardia
Tuntematon	Eteis-kammiokatkos, eteisvärinä, takykardia, sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Tuntematon	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu
Melko harvinainen	Mahanava
Tuntematon	Fluamatulehdus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus, suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Iho ja ihonalainen kudus	
Yleinen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina, ihottuma, eryteema, urtikaria, rakkulat, allerginen dermatiitti, laaja-alaiset ihon yliherkkyysoireet
Munualet ja virtsatie	
Yleinen	Virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Ihoreaktiot depotlaastarin kiinnityskohdassa (esim. kiinnityskohdan punoitus, kiinnityskohdan kutina, kiinnityskohdan turvotus, kiinnityskohdan ihottuma, kiinnityskohdan ärsytys), asteeniset tilat (esim. väsymys, voimattomuus), kuume, laihtuminen
Harvinainen	Kaatuminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun yllä mainitussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin 13,3 mg/24 h annosta suurempia annoksia, unettomuutta ja sydämen vajaatoimintaa todettiin useammin kuin 13,3 mg/24 h -ryhmässä tai lumeryhmässä. Tämä viittaa annos-vaikutussuhteen olemassaoloon. Rivastigmiini 13,3 mg/24 h depotlaastariyhmässä näitä tapahtumia ei kuitenkaan esiintynyt sen useammin kuin lumeryhmässäkään.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu vain rivastigmiini-kapselien ja -oraaliliuoksen käytön yhteydessä eikä siis rivastigmiini-depotlaastareilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa: uneliaisuus, huonovointisuus, vapina, sekavuus, lisääntynyt hikoilu (yleinen); pohjukaissuolihaavat, angina pectoris (harvinainen); ruoansulatuskanavan verenvuodot (hyvin harvinainen); ja joissakin tapauksissa voimakas oksentelu, johon liittyi ruokatorven repeämä (yleisyys tuntematon).

Ihoärsytys

24 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaiden ihoreaktiot mitattiin jokaisen käynnin yhteydessä erityisellä ihoärsytysasteikolla, jolla pisteytettiin depotlaastarin kiinnityskohdassa esiintyneen punoituksen, turvotuksen, hilseilyn, halkeilun, kutinan ja kivun/pistelun/kuumotuksen vaikeusaste. Yleisin oire oli punoitus, joka kuitenkin hävisi 24 tunnin kuluessa valtaosalla potilaista. Yleisimpiä rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todettuja oireita (ihoärsytysasteikolla mitattuna) tässä 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa olivat hyvin lievä (21,8 %), lievä (12,5 %) tai keskivaikea (6,5 %) punoitus ja hyvin lievä (11,9 %), lievä (7,3 %) tai keskivaikea (5,0 %) kutina. Rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todetuista vaikeista oireista yleisimpiä olivat kutina (1,7 %) ja punoitus (1,1 %). Useimmat ihoreaktiot rajoittuivat depotlaastarin kiinnityskohtaan, ja vain 2,4 % rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmän potilaista keskeytti hoidon niiden takia.

48 viikon pituisessa aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin ihoärsytystä potilaan tai häntä hoitavan henkilön ilmoittamina haittavaikutuksina. Yleisimmin ilmoitettuja ihoärsytystapahtumia kaksoissokkoutetun jakson ensimmäisten 24 viikon aikana olivat kiinnityskohdan punoitus (rivastigmiini 13,3 mg/24 h depotlaastariyhmässä 5,7 % ja rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmässä 4,6 %) ja kiinnityskohdan kutina (13,3 mg/24 h -ryhmässä 3,6 % ja 9,5 mg/24 h -ryhmässä 2,8 %). Näiden tapahtumien yleisyys pieneni molemmissa hoitoryhmissä ajan (> 24 viikkoa) myötä: kiinnityskohdan punoitusta oli 13,3 mg/24 h -ryhmässä 0,8 %:lla ja 9,5 mg/24 h -ryhmässä 1,6 %:lla, ja kiinnityskohdan kutinaa 13,3 mg/24 h -ryhmässä 0,4 %:lla ja 9,5 mg/24 h -ryhmässä 1,2 %:lla. Kiinnityskohdan kutina johti hoidon keskeyttämiseen 1,1 %:lla potilaista kummassakin hoitoryhmässä koko 48 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Kiinnityskohdan reaktioiden vaikeusaste oli useimmiten lievä tai kohtalainen, ja vaikeaksi se luokiteltiin alle 2 %:lla potilaista.

Tiedonkeräysmenetelmien erojen vuoksi ihoärsytystapahtumien yleisyyttä ei voida verrata suoraan näiden tutkimusten välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen kautta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat suun kautta otettavaa rivastigmiinihoitoa. Kun oireita on esiintynyt, niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa potilas otti 46 mg rivastigmiiniä suun kautta; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa. Rivastigmiini depotlaastareiden väärin käytöstä/annostusvirheistä (käytössä useampi kuin 1 laastari samaan aikaan) seuranneita yliannostustapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Tyypilliset oireet näissä tapauksissa ovat olleet samankaltaisia kuin suun kautta otettaviin rivastigmiinivalmisteisiin liittyvissä yliannostustapauksissa.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa kaikki Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarit on irrotettava välittömästi, eikä seuraavien 24 tunnin aikana saa kiinnittää uutta depotlaastaria. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteriaasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla peroraalisen rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Peroraalisen rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n aktiivisuutta estävä vaikutus.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa koskevat kliiniset tutkimukset

Rivastigmiini-depotlaastarien teho Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa ydintutkimuksessa ja sen avoimessa jatkovaiheessa sekä 48 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, vertailuvalmisteella tehdyssä tutkimuksessa.

24 viikon pituinen lumekontrolloitu tutkimus

Lumekontrolloituun tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10-20. Rivastigmiinin teho osoitettiin riippumattomilla, alaspesifisillä arviointimenetelmillä, joita käytettiin 24 viikon hoitajakson aikana määräajoin. Näihin menetelmiin kuuluivat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toimista, joihin kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotiaskareet kuten ostokset, orientaatiokyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito). Näistä kolmesta arviointimenetelmästä viikon 24 kohdalla saadut tulokset on esitetty yhteenvedona taulukossa 2.

Taulukko 2

	Rivastigmii ni-depot- laastarit 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmii ni-kapselit 12 mg/vrk N = 256	Lumelääke N = 282
ITT-LOCF-populaatio			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Keskimääräinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-arvo vs. Lumelääke	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Pistekeskiarvo ± keskihajonta	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-arvo vs. Lumelääke	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Keskimääräinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-arvo vs. Lumelääke	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ vs. lumelääke

ITT: hoitoaikomus; LOCF: viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio

¹ Perustuu ANCOVA-malliin, jossa tekijöinä hoito ja maa, kovariaattina lähtötilanteessa mitattu arvo. Negatiivinen ADAS-Cog-muutos osoittaa paranemista. Positiivinen ADCS-ADL-muutos osoittaa paranemista.

² Perustuu CMH-testiin (van Elterenin testi), jaottelu maan perusteella. ADCS-CGIC-pistearvo < 4 osoittaa paranemista.

Tulokset potilaista, joilla todettiin 24 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty taulukossa 3. Kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemiseksi ADAS-Cog-pisteissä, ADCS-CGIG-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa, ja ADCS-ADL-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa.

Taulukko 3:

	Potilaat, joilla todettiin kliinisesti merkitsevä vaste (%)		
	Rivastigmiini-depot-laastarit 9,5 mg/24 N = 251	Rivastigmiini-kapselit 12 mg/vrk N = 256	Lumelääke N = 282
ITT-LOCF-populaatio			
Vähintään 4 pisteen paraneminen ADAS-Cog-pisteissä ja ADCS-CGIG-pistearvon ja ADCS-ADL-pistearvon pysyminen vähintään lähtöarvossa	17,4	19,0	10,5

p-arvo vs. Lumelääke	0,037*	0,004*
----------------------	--------	--------

*p < 0,05 vs. lumelääke

Lokeromallin mukaan rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastareilla saavutettu altistus oli samankaltainen kuin 12 mg/vrk peroraalisella annoksella saavutettu altistus.

48 viikon pituinen aktiivikontrolloitu tutkimus

Aktiivisella vertailuvalmisteella toteutettuun tutkimukseen osallistui potilaita, joiden MMSE-lähtöpisteet olivat 10–24. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata 13,3 mg/24 h depotlaastarin ja 9,5 mg/24 h depotlaastarin tehoa 48 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla, joiden toimintakyky ja kognitio olivat heikentyneet aiemman 24–48 viikon pituisen avoimen hoitovaiheen jälkeen. Avoimessa vaiheessa käytettiin ylläpitohoitona 9,5 mg/24 h depotlaastaria. Toimintakyvyn heikkenemistä arvioi tutkija, ja kognition heikkenemisen määritelmänä oli MMSE-pisteiden pieneneminen > 2 pisteellä edellisestä käynnistä tai > 3 pisteellä lähtötilanteesta. Tehoa arvioitiin ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, suoritusperusteinen kognitioasteikko) sekä ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) -työkaluilla, joiden avulla arvioidaan välineellisten toimintojen suorittamista, kuten talousasioiden hoito, ruoanvalmistus, kaupassa käynti, kyky orientoitua ympäristöön ja kyky selviytyä ilman valvontaa. Taulukossa 4 esitetään yhteenvetona 48 viikon tulokset näillä kahdella asteikolla arvioituna.

Taulukko 4

Populaatio /Käynti		Rivastigmiini 15 cm ² N = 265		Rivastigmiini 10 cm ² N = 271		Rivastigmiini 15 cm ²		Rivastigmiini 10 cm ²	
		n	Keski- arvo	n	Keski- arvo	DLSM	95 % CI	p-arvo	
ADAS-Cog									
LOCF	Lähtötilanne	264	34,4	268	34,9				
	Kaksoissokkoutus, viikko 48	264	33,5	268	39,7				
	Muutos	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1 – 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Lähtötilanne	265	27,5	271	25,8				
	Viikko 48	265	23,1	271	19,6				
	Muutos	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8 – 3,6)	0,002*	

CI = luottamusväli

DLSM = pienimmän neliösumman keskiarvojen ero.

LOCF = viimeisimmän havaintoarvon eteenpäin siirtämismenettely.

ADAS-cog-pisteet: Negatiivinen DLSM-muutos tarkoittaa, että tilanne koheni rivastigmiini 15 cm²-depotlaastareilla enemmän kuin rivastigmiini 10 cm²-depotlaastareilla.

ADCS-IADL-pisteet: Positiivinen DLSM-muutos tarkoittaa, että tilanne koheni rivastigmiini 15 cm²-depotlaastareilla enemmän kuin rivastigmiini 10 cm²-depotlaastareilla.

N on niiden potilaiden lukumäärä, joista on saatavana lähtötilanteen arvio (aiemman, avoimen vaiheen viimeinen arvio) ja vähintään 1 arvio lähtötilanteen jälkeen (LOCF-arviota varten).

DLSM, 95 % CI ja p-arvot perustuvat maan ja ADAS-cog-lähtöpisteiden mukaan korjattuun ANCOVA-malliin (kovarianssianalyysiin).

* p < 0,05

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinivalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy rivastigmiini-depotlaastareista hitaasti. Mitattavia plasman lääkeainepitoisuuksia on havaittavissa vasta 0,5-1 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. C_{max} saavutetaan 10-16 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen plasman lääkeainepitoisuudet pienenevät hitaasti 24 tunnin annostelujakson aikana. Mikäli annostelua jatketaan (kuten vakaassa tilassa) ja depotlaastari vaihdetaan uuteen, plasman lääkeainepitoisuuksien hidaskasvu jatkuu vielä keskimäärin noin 40 minuutin ajan, kunnes uudesta depotlaastarista imeytyy lääkeainetta nopeammin kuin sitä eliminoituu, ja pitoisuudet plasmassa lähtevät taas nousuun saavuttaen uuden huippuarvon noin 8 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa pienimmät lääkeainepitoisuudet ovat noin 50 % huippupitoisuuksista toisin kuin suun kautta tapahtuvassa annostelussa, jossa lääkeainepitoisuudet pienenevät lähes olemattomiksi annosten välillä. Rivastigmiinialtistus (C_{max} ja AUC) suureni epäsuhtaisesti 2,6-kertaiseksi kun annos suurennettiin 4,6 mg/24 h depotlaastarista 9,5 mg/24 h depotlaastariin ja 4,9-kertaiseksi kun annos suurennettiin 13,3 mg/24 h depotlaastariin, joskin vaikutus on lievempi kuin peroraalisen lääkemuodon kohdalla. Huippupitoisuuksien ja pienimpien pitoisuuksien suhteellista eroa ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) mittaava vaihteluindeksi (FI) oli rivastigmiini 4,6 mg/24 h depotlaastarilla 0,58, rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastarilla 0,77 ja rivastigmiini 13,3 mg/24 h depotlaastarilla 0,72. Huippupitoisuuksien ja pienimpien pitoisuuksien välinen ero oli siis huomattavasti pienempi kuin peroraalisen lääkemuodon kohdalla (FI = 3,96 (6 mg/vrk) ja 4,15 (12 mg/vrk)).

Depotlaastarista 24 tunnin aikana vapautuva annos (mg/24 h) ei ole suoraan verrattavissa kapselin sisältämään rivastigmiiniannokseen (mg) plasmassa 24 tunnin aikana saavutettavien rivastigmiinipitoisuuksien suhteen.

Rivastigmiinin kerta-annoksen farmakokineettisten parametrien potilaskohtainen vaihtelu (suhteutettu annokseen ja potilaan painoon) oli ihon läpi annettaessa 43 % (C_{max}) ja 49 % (AUC_{0-24h}) ja suun kautta otettaessa 74 % ja 103 %. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä vakaaan tilan tutkimuksessa potilaiden välinen vaihtelu oli depotlaastarien käytön yhteydessä enintään 45 % (C_{max}) ja 43 % (AUC_{0-24h}) ja peroraalisen lääkemuodon käytön yhteydessä enintään 71 % ja 73 %.

Vakaassa tilassa vaikuttavalle aineelle alustumisen (rivastigmiini ja NAP226-90-metaboliitti) ja potilaan painon välillä havaittiin yhteys Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. 65 kg painavaan potilaaseen verrattuna 35 kg painavan potilaan rivastigmiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat noin kaksi kertaa suuremmat ja 100 kg painavan potilaan rivastigmiinipitoisuudet noin puolta pienemmät. Painon vaikutus potilaan alustukseen vaikuttavalle aineelle viittaa siihen, että hyvin pienipainoisten potilaiden annoksen suurentaminen vaatii erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Suurin altistus (AUC_{∞}) rivastigmiinille (ja NAP226-90-metaboliitille) saavutettiin, kun depotlaastari kiinnitettiin yläselkään, rintakehään tai olkavarteen. Altistus oli noin 20-30 % pienempi, kun depotlaastari kiinnitettiin vatsan alueelle tai reiteen.

Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei todettu merkittävää rivastigmiinin tai NAP226-90-metaboliitin kertymistä plasmassa, mutta depotlaastarihoidon toisena päivänä mitatut lääkepitoisuudet olivat ensimmäisen hoitopäivän pitoisuuksia suuremmat.

Jakautuminen

Rivastigmiini sitoutuu heikosti (noin 40-prosenttisesti) plasman proteiineihin. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen, ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti, ja sen eliminaation ilmeinen puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Imeytymisnopeus rajoitti eliminaatiota (flip-flop-kinetiikka), mikä selittää sen, miksi $t_{1/2}$ oli depotlaastarien käytön jälkeen (3,4 h) pidempi kuin peroraalisen tai laskimoon annettavan hoidon jälkeen (1,4-1,7 h). Rivastigmiini metaboloituu pääasiassa

koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta NAP226-90-metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin heikko asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*. *In vitro* -tutkimuksista ja eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähäisessä määrin rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/h laskimoon annetun 0,2 mg:n annoksen jälkeen ja laski tasolle 70 l/h laskimoon annetun 2,7 mg:n annoksen jälkeen. Tämä sopii rivastigmiinin eliminaation saturoitumisesta johtuvaa ei-lineaarista ja epäsuhtaista farmakokinetiikkaa koskeviin havaintoihin.

Metaboliitin ja alkuperäisen lääkeaineen AUC_{∞} -suhde oli depotlaastarin käytön jälkeen noin 0,7 ja peroraalisen annostelun jälkeen noin 3,5. Tämä viittaa siihen, että metabolia jää transdermaalisen hoidon kohdalla huomattavasti vähäisemmäksi kuin peroraalisen hoidon kohdalla. NAP226-90-metaboliittia muodostuu depotlaastarien käytön yhteydessä vähemmän kuin suun kautta toteutettavan hoidon yhteydessä luultavasti siksi, että presysteemistä metaboliaa (ensikierron metaboliaa maksassa) ei tapahdu.

Eliminaatio

Muuttumattomassa muodossa olevan rivastigmiinin pitoisuudet virtsassa jäävät häviävän pieniksi. Depotlaastarien käytön yhteydessä pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. Peroraalisen ^{14}C -rivastigmiinin annon jälkeen lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen.

Läkkäät

Ikä ei vaikuttanut rivastigmiinialtistukseen, kun Alzheimerin tautia sairastavia potilaita hoidettiin rivastigmiini-depotlaastareilla.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiini-depotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Peroraalisen annon jälkeen rivastigmiinin C_{\max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin henkilöihin verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiini-depotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Peroraalisen annon jälkeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{\max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{\max} -arvon tai AUC-arvon muutoksia ei kuitenkaan todettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta ja paikallisesti annosteltavalla rivastigmiinilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla, kaniineilla, koirilla ja minisioilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Suun kautta tapahtuvaa ja paikallista annostelua jouduttiin rajoittamaan tutkimuksissa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden takia.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen periferisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli yli 10^4 kertaa suurempi kuin odotettavissa oleva kliininen altistus. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu suurimmalla siedetyllä peroraalisella ja paikallisesti annettulla annoksella tehdyissä hiiritutkimuksissa eikä suurimmalla siedetyllä peroraalisella annoksella tehdyssä rottatutkimuksessa. Altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli suurin piirtein samaa luokkaa kuin rivastigmiinikapselien ja -depotlaastarien suurimmilla annoksilla saavutettu altistus ihmisillä.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Tiineillä eläimillä ei ole tehty spesifisiä ihotutkimuksia.

Rivastigmiinidepotlaastarit eivät olleet fototoksisia. Joissakin muissa ihotoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa koe-eläimillä (myös verrokeilla) todettiin lievää ihoärsytystä. Tämän perusteella rivastigmiini-depotlaastarit saattavat aiheuttaa potilaille lievää ihon punoitusta. Kun rivastigmiinia annosteltiin kaniinien silmiin primaarisissa silmä-ärsytystutkimuksissa, se aiheutti sidekalvon punoitusta ja turvotusta, sarveiskalvon samentumia ja mioosia, jotka kestivät 7 päivän ajan. Potilaan tai potilasta hoitavan henkilön on siis varottava, ettei depotlaastarin sisältämiä aineita pääse silmiin depotlaastarin käsittelyn jälkeen (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Taustakerros:

- Polyesteri ja etyyliivinyliasettaatti

Lääkeliimamatriksi (Drug-in-adhesive, DIA) :

- Akrylaattikopolymeeriliima

- Isopropyylimyristaatti

Repäisyosa:

- Polyesteri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Depotlaastarin kiinnityskohdassa ei pidä käyttää emulsiovoiteita, kosteusvoiteita eikä talkkia, sillä ne voivat heikentää laastarin kiinnitystä.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuumasaumatut pussit, jotka on valmistettu paperi-/alumiini-/akrylonitriilimetakrylaatti-kopolymeerilaminaatista. Yksi pussi sisältää yhden depotlaastarin.

Saatavissa 7, 30, 60 ja 90 pussin pakkauksissa. .

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytetyt depotlaastarit tulee taittaa kahtia liimapuoli sisäänpäin, laittaa takaisin alkuperäiseen suojapussiinsa ja hävittää turvallisesti ja poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä. Käytetyt ja käyttämättä jääneet depotlaastarit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitsse toimittaa määräaikaista turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy unionin viitepäivien luetteloon (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riski-profiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Keskusteltuaan ja sovittuaan kansallisen viranomaisen kanssa niissä kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Rivastigmin 3M Health Care Ltd.-valmistetta markkinoidaan, myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki valmistetta mahdollisesti määräävät lääkärit saavat depotlaastarin markkinoille tuonnin yhteydessä ja markkinoille tuonnin jälkeen päivitetyn tietopaketin, joka sisältää:

- Valmisteyhteenvedon
- Potilaan muistutuskortin
- Ohjeet muistikortin antamisesta potilaille ja heitä hoitaville henkilöille

Potilaan muistikortin pitää sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Poista edellinen depotlaastari ennen YHDEN uuden depotlaastarin kiinnittämistä.
- Vain yksi depotlaastari päivässä.

- Älä leikkaa depotlaastaria osiin.
- Paina depotlaastaria tiukasti kämmennellä ihoon vähintään 30 sekunnin ajan.
- Ohjeet muistutuskortin käytöstä depotlaastarien kiinnittämisen ja irrottamisen kirjaamiseen.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 4,15 cm² depotlaastari sisältää 7,17 mg rivastigmiinia ja vapauttaa sitä 4,6 mg/24 h.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös polyesteriä, etyylivinyyliasettaattia, akrylaattikopolymeeriliimaa ja isopropyylimyristaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 depotlaastaria
30 depotlaastaria
60 depotlaastaria
90 depotlaastaria

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon läpi.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVIEN JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLEA

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

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SUOJAPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd 4,6 mg/24 h depotlaastari
rivastigmiini
Ihon läpi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 depotlaastari/suojapussi

6. MUUTA

Vain yksi depotlaastari päivässä. Poista edellinen depotlaastari ennen YHDEN uuden depotlaastarin kiinnittämistä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 8,3 cm² depotlaastari sisältää 14,33 mg rivastigmiinia ja vapauttaa sitä 9,5 mg/24 h

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös polyesteriä, etyylivinyyliasetaattia, akrylaattikopolymeeriliimaa ja isopropyylimyristaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 depotlaastaria
30 depotlaastaria
60 depotlaastaria
90 depotlaastaria

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon läpi.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVIEN JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

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

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SUOJAPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd 9,5 mg/24 h depotlaastari
rivastigmiini
Ihon läpi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 depotlaastari/suojapussi

6. MUUTA

Vain yksi depotlaastari päivässä. Poista edellinen depotlaastari ennen YHDEN uuden depotlaastarin kiinnittämistä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita
3. Miten Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. on ja mihin sitä käytetään

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien vaikuttava aine on rivastigmiini.

Rivastigmiini kuuluu koliiniesteraasin estäjien lääkeryhmään. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla tietyt hermosolut aivoissa kuolevat, mikä johtaa hermovälittäjäaine asetyylikoliinin (aine, joka edesauttaa solujen välistä kommunikaatiota) mataliin määriin. Rivastigmiini vaikuttaa estämällä asetyylikoliinia pilkkovia entsyymejä: asetyylikoliiniesteraasia ja butyryylikoliiniesteraasia. Estämällä näitä entsyymejä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. nostaa asetyylikoliiniesteraasin määrää aivoissa, ja siten helpottaa Alzheimerin taudin oireita.

Rivastigmiinia käytetään aikuispotilailla lievän tai keskivaikean Alzheimerin taudin hoitoon. Alzheimerin tauti on etenevä häiriö aivoissa, joka asteittain vaikuttaa muistiin, älyllisiin kykyihin ja käyttäytymiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita

Älä käytä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita

- jos olet allerginen rivastigmiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion jostakin samantyyppisestä lääkkeestä (karbamaattijohdannaisista).
- jos sinulla ilmenee lääkelaastarin rajojen ulkopuolelle leviävä ihoreaktio, jos paikallinen ihoreaktio on voimakas (esim. jos saat rakkuloita, ihosi tulehdustila pahenee, ilmenee turvotusta) ja jos tällaiset oireet eivät lievene 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro asiasta lääkärillesi äläkä kiinnitä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastaria.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut oireileva mahahaava.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut virtsaamisvaikeuksia.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut astma tai jokin vaikea hengityselinsairaus.
- jos sinulla esiintyy vapinaa.
- jos olet hyvin laiha.
- jos sinulla on ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua tai ripulia. Saatat menettää liikaa nestettä elimistöstäsi (nestehukka) jos oksentelu tai ripuli kestää pitkään.
- jos sinulla on maksan vajaatoiminta.

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkärisi on ehkä seurattava tilaasi tavallista huolellisemmin niin kauan kuin käytät tätä lääkettä.

Jos et ole käyttänyt depotlaastareita moneen päivään, älä kiinnitä seuraavaa depotlaastaria ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille

Ei ole asianmukaista käyttää Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -valmistetta pediatriisille potilaille Alzheimerin tautiin.

Muut lääkevalmisteet ja Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. saattaa vaikuttaa antikolinergisten lääkkeiden vaikutuksiin. Näitä lääkkeitä käytetään vatsakrampien tai kouristusten lievittämiseen (esim. disyklomiini), Parkinsonin taudin hoitoon (amantadiini) tai matkapahoinvoinnin ehkäisyyn (difenhydramiini, skopolamiini, meklitsiini).

Jos joudut leikkaukseen Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarihoidon aikana, kerro lääkärille, että käytät Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita, koska ne saattavat voimistaa joidenkin lihasrelaksanttien vaikutuksia nukutuksen aikana.

Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky

Jos olet raskaana tai imetät epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvua ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, Rivastigminin 3M Health Care Ltd. hyötyjä ja syntymättömään lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä on punnittava keskenään. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Älä imetä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarihoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo sinulle, voitko sairaudestasi huolimatta ajaa autoa ja käyttää koneita turvallisesti. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarit saattavat aiheuttaa pyörtymistä tai vaikeaa sekavuutta. Jos sinua heikottaa tai tunnet olosi sekavaksi, et saa ajaa autoa, käyttää koneita etkä tehdä mitään muutakaan tarkkaavaisuutta vaativaa.

3. Miten Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita käytetään

Käytä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu ja kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

TÄRKEÄÄ:

- **Poista edellinen depotlaastari ennen YHDEN uuden depotlaastarin kiinnittämistä.**
- **Vain yksi depotlaastari päivässä.**
- **Älä leikkaa depotlaastaria osiin.**
- **Paina depotlaastaria tiukasti kämmenellä ihoon vähintään 30 sekunnin ajan.**

Hoidon aloittaminen

Lääkärisi kertoo sinulle, mikä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarivahvuus sopii sinulle parhaiten.

- Hoito aloitetaan yleensä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.
 - Suositeltu tavanomainen vuorokausiannos on Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h.
 - Käytä vain yhtä Rivastigmine-depotlaastaria kerrallaan ja vaihda se uuteen 24 tunnin kuluttua.
- Lääkärisi voi muuttaa annosta hoidon aikana ja räätälöidä sen yksilöllisiä tarpeitasi vastaavaksi.

Jos et ole käyttänyt depotlaastareita kolmeen päivään, älä kiinnitä seuraavaa depotlaastaria ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa. Depotlaastareiden käyttöä voidaan jatkaa samalla annoksella jos hoito ei ole keskeytynyt pidemmäksi kuin kolmen päivän ajaksi. Muussa tapauksessa lääkäri aloittaa hoidon uudelleen annoksella 4,6 mg/24 h.

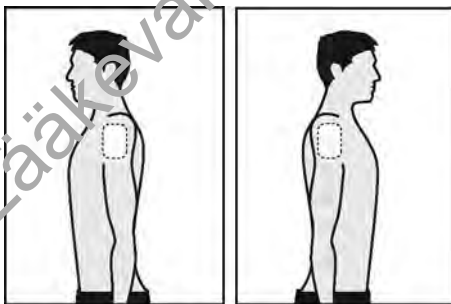
Rivastigminia 3M Health Care Ltd.ta voidaan käyttää yhtä aikaa ruoan, juoman ja alkoholin kanssa.

Mihin Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarisi kiinnitetään

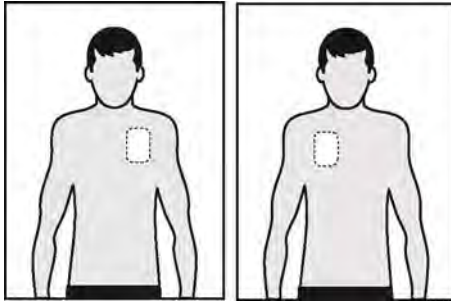
- Ennen kuin kiinnität laastarin varmista, että ihosi on puhdas, kuiva ja karvaton, iholla ei ole puuteria, öljyä, kosteusvoidetta tai mitään muutakaan voidetta, joka saattaisi heikentää laastarin tarttumista ihoosi, iholla ei ole haavoja, ihottumaa, eikä iho ole ärtynyt.
- Poista varovasti aikaisemmat laastarit ennen uuden kiinnittämistä. Käyttämällä useampaa kuin 1 laastaria kerrallaan, kehosi saattaa altistua liian suurelle määrälle lääkettä, mikä voi olla vaarallista.
- Kiinnitä YKSI depotlaastari päivässä VAIN YHTEEN mahdollisista kohdista seuraavien kaavioiden mukaan:

24 tunnin välein irrota edellinen depotlaastari ennen YHDEN uuden depotlaastarin laittamista VAIN YHTEEN seuraavista mahdollisista kohdista.

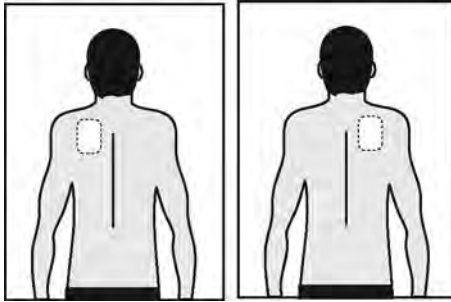
- vasempaan tai oikeaan olkavarteeseen



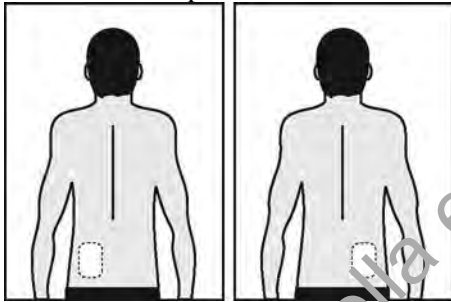
- rintakehän vasempaan tai oikeaan yläosaan (ei rintaan)



- selän vasempaan tai oikeaan yläosaan



- selän vasempaan tai oikeaan alaosaan



Kun vaihdat depotlaastarin, sinun on irrotettava edellisen päivän laastari ennen uuden depotlaastarin kiinnittämistä jollekin toiselle ihoalueelle (esim. yhtenä päivänä kehon oikealle puolelle ja seuraavana kehon vasemmalle puolelle, tai yhtenä päivänä yläselkään ja seuraavana alaselkään). Älä kiinnitä samalle ihoalueelle uutta depotlaastaria 14 päivään.

Miten Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarisi kiinnitetään

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-depotlaastarit ovat ihoon kiinnitettäviä ohuita, läpinäkyviä tai läpikuultavia muovilaastareita. Depotlaastarit on pakattu sinetöityyn suojaussiin, joka suojaa laastaria kiinnityshetkeen asti. Älä avaa suojaussia tai poista depotlaastaria pussista ennen kuin olet valmis kiinnittämään laastarin.

Irrota aikaisemmin kiinnitetty depotlaastari varovasti ennen uuden laastarin kiinnittämistä.

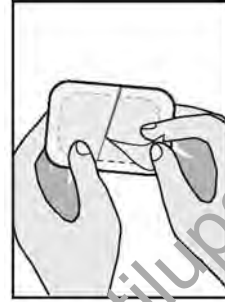
Hoitoa ensi kertaa aloittavat potilaat, ja potilaat, jotka aloittavat Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -hoidon uudelleen keskeytyksen jälkeen, olkaa hyvä ja aloittakaa toisesta kuvasta.



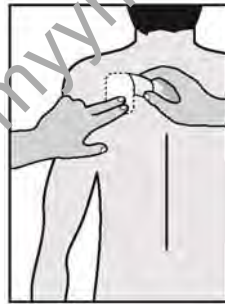
- Kukin depotlaastari on omassa suojapussissaan. Avaa pussi vain, kun olet valmis laittamaan sen paikoilleen. Revi pussi auki kuvan mukaisesti ja poista depotlaastari pussista. Pussi voidaan repiä auki kahdesta paikasta.



- Depotlaastarin tarttuvaa puolta suojaa suojakelmu. Poista suojakalvon toinen puolikas äläkä koske depotlaastarin tarttuvaan osaan sormilla.



- Aseta depotlaastarin tarttuva puoli selän ylä- tai alaosaan, olkavarteen tai rintaan ja poista sitten suojakalvon toinen puolikas.



- Paina depotlaastaria tiukasti kämmenellä ainakin 30 sekunnin ajan varmistaen, että reunit tarttuvat hyvin.



Voit halutessasi kirjoittaa depotlaastarin esimerkiksi viikonpäivän ohutkärkisellä kuivamustekynällä.

Depotlaastarin on mentävä olla iholla, kunnes se vaihdetaan uuteen. Kokeile uusia kiinnityskohtia kun vaihdat depotlaastarin, ja etsi omasta mielestäsi parhaat kiinnityskohdat, joissa vaatteet eivät hankaa depotlaastaria.

Miten Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarisi irrotetaan

Tartu varovasti depotlaastarin reunaan ja vedä se hitaasti pois iholta. Jos ihon pintaan jää liimajälkiä, kostuta alue varovasti lämpimällä vedellä ja miedolla saippualla tai käytä vauvaöljyä liiman poistamiseen. Alkoholia tai muita liuottavia aineita (kynsilakan poistoaine tai muu liuotin) ei saa käyttää.

Pese kätesi saippualla ja lämpimällä vedellä depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Jos tapahtuu silmäkontakti tai silmät punoittavat depotlaastarien käsittelyn jälkeen, huuhtelee välittömästi runsaalla vedellä ja ota yhteys lääkäriin, mikäli oireet eivät helpotu.

Voiko Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareitasi käyttää kylvyn tai uimisen aikana tai aurinkoisella säällä?

- Kylpemisellä, uimisella tai suihkussa käymisellä ei pitäisi olla vaikutusta depotlaastariin. Varmista kuitenkin, ettei depotlaastari irtoa näiden toimien aikana.
- Älä altista depotlaastaria ulkoisille lämmönlähteille (esim. kirkas auringonvalo, sauna, solarium) pitkäksi aikaa.

Entä jos depotlaastarisi irtoaa

Jos depotlaastari irtoaa, kiinnitä uusi laastari loppupäivän ajaksi ja vaihda se seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

Milloin Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarisi kiinnitetään ja miten kauan niitä pidetään

- Sinun on kiinnitettävä uusi depotlaastari joka päivä, mieluiten aina samaan aikaan päivästä, jotta hyötyisit hoidosta.
- Käytä vain yhtä laastaria kerrallaan ja vaihda se uuteen 24 tunnin kuluttua.

Jos käytät enemmän Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita kuin sinun pitäisi

Jos kiinnität vahingossa useamman kuin yhden depotlaastarin, irrota kaikki laastarit iholtasi ja kerro lääkärille, että olet vahingossa käyttänyt useita depotlaastareita samanaikaisesti. Saatat tarvita lääkärin apua. Muutamat henkilöt, jotka ovat vahingossa ottaneet liian paljon Rivastigminia 3M Health Care Ltd., ovat saaneet pahoinvointia, oksentelua, ripulia, korkeaa verenpainetta ja hallusinaatioita. Myös sydämen harvavyöntisyyttä ja pyörtymistä saattaa esiintyä.

Jos unohdat käyttää Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastareita

Jos huomaat, että olet unohtanut kiinnittää depotlaastarin, kiinnitä uusi laastari välittömästi. Voit kiinnittää seuraavan depotlaastarin seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan. Älä kiinnitä kahta depotlaastaria kerralla korvataksesi unohtamasi laastarin.

Jos lopetat Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien käytön

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos lopetat depotlaastarien käytön.

Jos et ole käyttänyt depotlaastareita moneen päivään, älä kiinnitä seuraavaa depotlaastaria ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin lääkehoidon alussa tai kun annosta suurennetaan.

Haittavaikutukset näviävät yleensä vähitellen, kun elimistö tottuu lääkkeeseen.

Jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista (jotka voivat olla vakavia), ota laastari pois ja kerro asiasta heti lääkärille:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ruokahaluttomuus
- Huimaus
- Kiihtyneisyys tai uneliaisuus
- Virtsanpidätyskyvyttömyys

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Sydämen rytmihäiriöt, kuten sykkeen hidastuminen
- Aistiharhat (hallusinaatiot)
- Mahahaava
- Nestehukka (liiallinen nesteen menetys)

- Yliaktiivisuus (levottomuus)
- Aggressiivisuus

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Kaatuminen

Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Käsivarsien tai jalkojen jäykkyys
- Käsien vapina

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Allerginen reaktio laastarin käyttökohdassa, esim. rakkuloita tai ihotulehdus
- Parkinsonin taudin oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet, voivat pahentua
- Haimatulehdus, jonka oireita ovat kova ylävatsakipu ja usein pahoinvointi tai oksentelu
- Sydämen rytmihäiriöt
- Korkea verenpaine
- Kouristuskohtaukset
- Maksan toimintahäiriöt (ihon ja silmien keltaisuus, virtsan epänormaali tummeneminen tai selittämätön pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja ruokahaluttomuus)
- Muutokset maksan toimintakokeissa
- Levottomuus

Jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista, ota laastari pois ja kerro asiasta heti lääkärille.

Muita Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -kapselien tai -oraaliuoksen käytön yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä myös laastaria käytettäessä:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:sta)

- Lisääntynyt syljen erityys
- Ruokahaluttomuus
- Levottomuus
- Yleinen huonovointisuus
- Vapina tai sekavuus
- Lisääntynyt hikoilu

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Epäsäännöllinen sydämen syke (esim. nopea sydämen syke)
- Univaikkeudet
- Kaatuminen

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Kouristuskohtaukset
- Pohjukaissuolihaava
- Rasitusrintakipu

Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Korkea verenpaine
- Haimatulehdus, jonka merkkejä ovat kova ylävatsakipu ja usein pahoinvointi tai oksentelu
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto eli veriulosteet tai verioksennukset
- Aistiharhat (hallusinaatiot)
- Raju oksentelu, joka voi aiheuttaa ruokatorven (esofagus) repeämän

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. -depotlaastarien säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja suojapussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna
- Älä käytä depotlaastaria, jos se on vaurioitunut tai siihen on kajottu.
- Kun olet irrottanut depotlaastarin, taita se kahtia liimapinnat sisäänpäin, ja purista liimapinnat yhteen. Laita käytetty depotlaastari takaisin suojapussiin ja hävitä se siten, että lapset eivät pääse siihen käsiksi. Depotlaastarin irrotettuasi älä kosketa sormilla silmiäsi vaan pese kädet vedellä ja saippualla. Palauta käytetyt depotlaastarit apteekkiin mieluiten alkuperäispakkauksessaan

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rivastigmine 3M Health Care Ltd. sisältää

- Vaikuttava aine on rivastigmiini.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h depotlaastari: Yksi depotlaastari vapauttaa 24 tunnin kuluessa 4,6 mg rivastigmiinia, on kooltaan 4,1 cm² ja sisältää 7,17 mg rivastigmiinia.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h depotlaastari: Yksi depotlaastari vapauttaa 24 tunnin kuluessa 9,5 mg rivastigmiinia, on kooltaan 8,3 cm² ja sisältää 14,33 mg rivastigmiinia.
- Muut aineet ovat polyesteri, etyylivinyyliasettaatti, akryylikopolymeeriliima ja isopropyylimyristaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Depotlaastarit ovat suorakulmaisia, ja niissä on pyöristetyt kulmat, koko n. 2,5 cm x 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h depotlaastari) tai 3,5 cm x 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h depotlaastari).

Kussakin depotlaastarissa on kolme kerrosta: taustakerros, lääkkeen sisältävä liimakerros ja pois repäistävä suojuus. Taustakerros on läpinäkyvä tai läpikuultava, ja siinä on toistuva merkintä ”R5” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h depotlaastari) tai ”R10” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h depotlaastari).

Depotlaastarit on yksittäispakattu suojapusseihin. Saatavana on 7 tai 30 yksittäispakattua depotlaastaria sisältäviä pakkauksia sekä 60 tai 90 yksittäispakattua depotlaastaria sisältäviä monipakkauksia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Iso-Britannia

Valmistaja

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa