

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan transdermalni flaster oslobađa 4,6 mg rivastigmina u 24 sata. Jedan transdermalni flaster površine 4,15 cm² sadrži 7,17 mg rivastigmina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster

Pravokutni flasteri zaobljenih kuteva, približnih dimenzija 2,5 cm s 1,8 cm. Jedan transdermalni flaster sastoji se od sljedeće kombinacije: odvojive, transparentne zaštitne folije koja se može skinuti, funkcionalnog sloja koji sadrži lijek u adhezivnom matriksu i zaštitnog potpornog sloja. Potporni sloj je transparentan do proziran s oznakom „R5“ u ponavljajućem uzorku.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjernicama. Kao što je slučaj s bilo kojim liječenjem koje se započinje u bolesnika s demencijom, liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito pratiti uzimanje lijeka.

Doziranje

Transdermalni flasteri	<i>In vivo</i> stope oslobađanja rivastigmina u 24 h
Rivastigmin 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 h *	13,3 mg

* Odobrenje za stavljanje u promet transdermalnog flastera Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h trenutno nije dostupno, iako ova doza može biti dostupna od drugih nositelja odobrenja.

Početna doza

Liječenje se započinje dozom od 4,6 mg/24 h.

Doza održavanja

Nakon najmanje četiri tjedna liječenja te ako se lijek prema mišljenju liječnika dobro podnosi, dozu od 4,6 mg/24 h potrebno je povećati na 9,5 mg/24 h, dnevnu preporučenu djelotvornu dozu, s kojom treba nastaviti dokle god bolesnik od toga ima terapijsku korist.

Povećavanje doze

9,5 mg/24 h je preporučena dnevna djelotvorna doza s kojom treba nastaviti dokle god bolesnik od nje ima terapijske koristi. Ako se dobro podnosi i tek nakon najmanje šest mjeseci liječenja dozom od 9,5 mg/24 h, liječnik može razmotriti povećavanje doze na 13,3 mg/24 h u bolesnika u kojih se dokaže značajno pogoršanje kognitivnih funkcija (npr. smanjenje na MMSE-u) i/ili funkcionalnih sposobnosti (na temelju prosudbe liječnika) dok uzimaju preporučenu dnevnu djelotvornu dozu od 9,5 mg/24 h (vidjeti dio 5.1).

Kliničku korist rivastigmina potrebno je redovito procjenjivati. Potrebno je razmotriti prekid liječenja kada više nema dokaza terapijskog učinka pri optimalnoj dozi.

Liječenje treba privremeno prekinuti ako dođe do gastrointestinalnih nuspojava, dok se te nuspojave ne povuku. Liječenje transdermalnim flasterom može se nastaviti u istoj dozi, ako liječenje nije prekinuto na duže od tri dana. U suprotnom, liječenje treba ponovno započeti pri dozi od 4,6 mg/24 h.

Prijelaz s kapsula ili oralne otopine na transdermalne flastere

Na temelju usporedive izloženosti oralnom i transdermalnom rivastigminu (vidjeti dio 5.2), bolesnici liječeni kapsulama ili oralnom otopinom s rivastigminom mogu prijeći na Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalne flastere na sljedeći način:

- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 3 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 6 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik na stabilnoj dozi od 9 mg/dan oralnog rivastigmina koju dobro podnosi može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 9,5 mg/24 h. Ako oralna doza od 9 mg/dan nije bila stabilna i nije se dobro podnosila, preporučuje se prebacivanje na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 12 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 9,5 mg/24 h.

Nakon prijelaza na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h, pod uvjetom da se dobro podnosi nakon najmanje četiri tjedna liječenja, dozu od 4,6 mg/24 h potrebno je povećati na 9,5 mg/24 h, što je preporučena djelotvorna doza.

Prvi transdermalni flaster preporučuje se primijeniti prvi sljedeći dan nakon posljednje oralne doze.

Posebne populacije

- Pedijatrijska populacija: Nema relevantne primjene lijeka Rivastigmin 3M Health Care Ltd. u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.
- Bolesnici tjelesne težine ispod 50 kg: Valja biti posebno oprezan kod titriranja doze u bolesnika s tjelesnom težinom ispod 50 kg iznad preporučene djelotvorne doze od 9,5 mg/24 h (vidjeti dio 4.4). Možda bi osjetiti više nuspojava te uslijed toga biti skloniji prekidu liječenja zbog nuspojava.
- Oštećenje jetre: U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Međutim, u ovih skupina bolesnika, zbog veće izloženosti, koja je bila uočena kod oralnih formulacija, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti, jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem jetre mogu razviti više nuspojava. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 and 5.2).
- Oštećenje bubrega: U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Međutim, u ovih skupina bolesnika, zbog veće izloženosti, koja je bila uočena kod oralnih formulacija, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti, jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega mogu razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Transdermalne flastere potrebno je primjenjivati jedanput na dan na čistu, suhu, neoštećenu, zdravu kožu bez dlaka, na gornjem ili donjem dijelu leđa, nadlaktici ili prsima, na mjestu koje neće doticati

uska odjeća. Ne preporučuje se postavljanje transdermalnog flastera na natkoljenciu ili na trbuh, zbog smanjene bioraspoloživosti rivastigmina, uočene kada se transdermalni flaster primjenjuje na te površine tijela.

Transdermalni flaster ne smije se primjenjivati na kožu koja je crvena, nadražena ili ima posjekotine. Ponovnu primjenu na isto mjesto unutar 14 dana treba izbjegavati, kako bi se potencijalni rizik od nadraživanja kože sveo na najmanju moguću mjeru.

Bolesnici i negovatelji trebaju dobiti važne upute o primjeni:

- Flaster od prethodnog dana mora se ukloniti prije primjene novog flastera svakog dana (vidjeti dio 4.9).
- Flaster treba zamijeniti novim nakon 24 sata. Odjednom se smije nositi samo jedan flaster (vidjeti dio 4.9).
- Flaster treba držati čvrsto pritisnut dlanom najmanje 30 sekundi dok se rubovi dobro ne zlijepe.
- Ako flaster otpadne, potrebno je primijeniti novi za ostatak dana, a zatim ga treba zamijeniti u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.
- Flaster se može koristiti u svakodnevnim situacijama, uključujući tijekom kupanja i za vrućeg vremena.
- Flaster ne smije biti izložen nikakvim vanjskim izvorima vrućine (npr. prekomjernoj sunčevoj svjetlosti, saunama, solariju) tijekom duljih vremenskih razdoblja.
- Flaster se ne smije rezati na komadiće.

4.3 Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, druge derivate karbamata ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju s povećanjem doze, osobito kod promjena doze. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 4,6 mg/24 h.

Neodgovarajuća primjena lijeka i pogreške u doziranju koje rezultiraju predoziranjem

Neodgovarajuća primjena lijeka i pogreške u doziranju s transdermalnim flasterima s rivastigminom imale su za posljedicu ozbiljne nuspojave; neki su slučajevi zahtijevali hospitalizaciju, a rijetko imali i smrtni ishod (vidjeti dio 4.9). Većina slučajeva neodgovarajuće primjene lijeka i pogrešaka u doziranju uključivala je neuklanjanje starog flastera kod stavljanja novog te primjenu više flastera istodobno. Bolesnici i njihovi negovatelji moraju dobiti važne upute o primjeni Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnog flastera (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva ovisni su o dozi te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućina te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Gubitak tjelesne težine

Moguć je gubitak tjelesne težine u bolesnika s Alzheimerovom bolešću tijekom uzimanja inhibitora kolinesteraze, što uključuje i rivastigmin. Tijekom liječenja Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnim flasterima potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

Druge nuspojave

Potreban je oprez kod propisivanja Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnih flastera:

- u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8)
- u bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja, budući da rivastigmin može povećati gastrično izlučivanje (vidjeti dio 4.8)
- bolesnicima koji imaju predispozicije za urinarnu opstrukciju i napadaje, budući da kolinomimetici mogu izazvati ili pogoršati te bolesti
- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kožne reakcije na mjestu primjene

Kod primjene flastera rivastigmina, mogu se pojaviti kožne reakcije na mjestu primjene i obično su blagog ili umjerenog intenziteta. Bolesnicima i njegovateljima je potrebno dati uputu u skladu s time.

Takve reakcije same po sebi nisu indikacija senzitivizacije. No, primjena flastera rivastigmina može dovesti do alergijskoga kontaktnog dermatitisa.

Valja posumnjati na alergijski kontaktni dermatitis ako se reakcije s mjesta primjene prošire na površinu kože koja nije bila pokrivena flasterom, ako postoji dokaz intenzivnije lokalne reakcije (npr. pojačani eritem, edem, papule, vezikule) i ako u roku od 48 sati nakon uklanjanja flastera ne dođe do značajnog poboljšanja simptoma. U takvim slučajevima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike u kojih dođe do reakcije na mjestu primjene, koja upućuje na alergijski kontaktni dermatitis na flaster rivastigmina, a kojima je još uvijek potrebno liječenje rivastigminom, trebalo bi samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnih rezultata alergološkog testiranja i pod strogim nadzorom liječnika. Moguće je da neki bolesnici, senzitivizirani na rivastigmin izlaganjem flasteru rivastigmina, ne mogu uzimati rivastigmin niti u jednom obliku.

Poslije stavljanja lijeka u promet, zabilježene su rijetke pojave diseminirane reakcije kožne preosjetljivosti u bolesnika kod primjene rivastigmina, neovisno o putu primjene (peroralno, transdermalno). U takvim slučajevima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ostala upozorenja i mjere opreza

Rivastigmin može pogoršati ili izazvati ekstrapiramidne simptome.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima nakon rukovanja Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnim flasterima (vidjeti dio 5.3). Nakon uklanjanja flastera, ruke treba oprati vodom i sapunom. U slučaju dodira s očima, ili ako oči postanu crvene nakon rukovanja flasterom, odmah ih isperite s puno vode i zatim zatražite liječnički savjet ako se simptomi ne povuku.

Posebne populacije

- Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava te je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava (vidjeti dio 4.2). Potrebno je pažljivo titrirati i nadzirati te bolesnike zbog nuspojava (npr. prekomjerne mučnine ili povraćanja) i razmotriti smanjivanje doze za održavanje na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h ako se razviju takve nuspojave.
- Oštećenje jetre: Bolesnici s klinički značajnim oštećenjem jetre mogli bi osjetiti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Potrebno je razmisliti o korištenju transdermalnog flastera u dozi od 4,6 mg/24 h kao početne i kao **maksimalne** doze u tih bolesnika.
- Oštećenje bubrega: Bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega mogli bi osjetiti više nuspojava (vidjeti dio 4.2 i 5.2). Potrebno je razmotriti korištenje transdermalnog flastera od 4,6 mg/24 h kao početne i kao maksimalne doze u tih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnim flasterima.

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolinolinskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ukoliko je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimetcima te može utjecati na djelovanje antikolinergika.

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između oralnog rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena oralnog rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i oralnog rivastigmina.

Istodobna primjena rivastigmina s često propisivanim lijekovima kao što su antacidi, antiemetici, antidiabetici, antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, inotropni lijekovi, antianginalni lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi, estrogeni, analgetici, benzodiazepini i antihistaminici, nije bila povezana s promjenom u kinetici rivastigmina ili s povećanim rizikom od klinički relevantnih nepovoljnih učinaka.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. U ispitivanjima u štakora tijekom i nakon trudnoće, primijećeno je produljenje vremena gestacije. Rivastigmin se ne bi trebao koristiti za vrijeme trudnoće, osim u slučaju jasne potrebe.

Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Zbog toga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

Plodnost

Nisu zabilježeni nikakvi učinci na plodnost ili embriofetalni razvoj u štakora i zečeva, osim pri dozama koje su toksične za majku.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postupno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do sinkope ili delirija. Posljedično, rivastigmin ima mali ili umjereni utjecaj na sposobnost vožnje i rada sa strojevima. Zbog toga u bolesnika s demencijom koji se liječe rivastigminom, liječnik treba rutinski procjenjivati mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi sa složenim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kožne reakcije na mjestu primjene (obično blagi do umjereni eritem na mjestu primjene), najučestalije su nuspojave uočene s primjenom transdermalnih flastera s rivastigminom. Sljedeće po učestalosti nuspojave su gastrointestinalne prirode, uključujući mučninu i povraćanje.

Nuspojave u Tablici 1 navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave zabilježene u 854 bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom i aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima s transdermalnim flasterom s rivastigminom u trajanju od 24-48 tjedana te iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1

Infekcije i infestacije	
Često	Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Anoreksija, smanjeni apetit
Manje često	Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Anksioznost, depresija, delirij, agitacija
Manje često	Agresivnost
Nepoznato	Halucinacije, nemir
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Glavobolja, sinkopa, omaglica
Manje često	Psihomotorička hiperaktivnost
Vrlo rijetko	Ekstrapiramidni simptomi
Nepoznato	Pogoršanje Parkinsonove bolesti, napadaji
Srčani poremećaji	
Manje često	Bradikardija
Nepoznato	Atrioventrikularni blok, fibrilacija atrija, tahikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu
Manje često	Ulkus želuca
Nepoznato	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Hepatitis, povišeni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Nepoznato	Svrbež, eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis, diseminirane kožne reakcije preosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Kožne reakcije na mjestu primjene (npr. eritem na mjestu primjene, pruritus na mjestu primjene, edem na mjestu primjene, dermatitis na mjestu primjene, nadražaj na mjestu primjene), astenična stanja (npr. umor i astenija), pireksija, gubitak tjelesne težine
Rijetko	Pad

Opis odabranih nuspojava

Kada su se doze više od 13,3 mg/24 h primjenjivale u gore navedenom placebo ispitivanju, nesаница i zatajenje srca bili su učestaliji nego kod 13,3 mg/24 h ili placeba, što upućuje na povezanost doze i učinka. Međutim, ti se događaji nisu javljali učestalije s transdermalnim flasterima s 13,3 mg/24 h rivastigmina nego s placebom.

Sljedeće su nuspojave uočene samo s kapsulama i oralnom otopinom s rivastigminom, a ne u kliničkim ispitivanjima s transdermalnim flasterima s rivastigminom: pospanost, malaksalost, tremor, smetenost, pojačano znojenje (često); ulkus na dvanaesniku, angina pectoris (rijetko); gastrointestinalno krvarenje (vrlo rijetko); a neki slučajevi teškog povraćanja bili su povezani s rupturom jednjaka (nepoznato).

Nadražaj kože

U 24-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju kožne reakcije bile su mjerene na svakom posjetu korištenjem ocjenske ljestvice nadražaja kože kojom se ocjenjivao stupanj eritema, edema, ljuštenja, pukotina, pruritusa i boli/bockanja/peckanja na mjestu primjene. Najučestalije opaženi simptom bio je eritem, koji je nestao u roku od 24 sata u velike većine bolesnika. U 24-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju, najučestalije opaženi simptomi (prema ocjenskoj ljestvici nadražaja kože) s transdermalnim flasterima s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h bili su vrlo blagi (21,8%), blagi (12,5%) ili umjereni (6,5%) eritem ili vrlo blagi (11,9%), blagi (7,3%) ili umjereni (5,0%) pruritus. Najučestalije opaženi teški simptomi s transdermalnim flasterima s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h bili su pruritus (1,7%) i eritem (1,1%). Većina kožnih reakcija bila je ograničena na mjesto primjene i rezultirala je prekidom liječenja u samo 2,4% bolesnika u skupini koja je primjenjivala transdermalni flaster s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h.

U 48-tjednom aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju slučajevi nadražaja kože bili su zabilježeni kao nuspojave koje su prijavili bolesnici ili njegovatelji. Najučestalije prijavljeni događaji nadražaja kože tijekom prva 24 tjedna dvostruko slijepog razdoblja s transdermalnim flasterima s rivastigminom u dozi od 13,3 mg/24 h i u dozi od 9,5 mg/24 h bili su eritem na mjestu primjene (3,7% za prvi u odnosu na 4,6% za drugi) te pruritus na mjestu primjene (3,6% za prvi u odnosu na 2,8% za drugi). Postotci su se tijekom vremena (>24 tjedna) smanjili i u terapijskoj skupini koja je primjenjivala transdermalni flaster s rivastigminom u dozi od 13,3 mg/24 h i u onoj koja je primjenjivala transdermalni flaster s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h: eritem na mjestu primjene (0,8% u odnosu na 1,6%) i pruritus na mjestu primjene (0,4% u odnosu na 1,2%). Pruritus na mjestu primjene doveo je do prekida liječenja u 1,1% bolesnika iz svake terapijske skupine tijekom cjelokupne 48-tjedne faze dvostruko slijepog liječenja. Reakcije na mjestu primjene bile su uglavnom blagog do umjerenog intenziteta, a kao teške su bile ocijenjene u manje od 2% bolesnika.

Izravna usporedba stope događaja nadražaja kože prijavljenih u svakom od ovih ispitivanja ne može se napraviti zbog razlike u korištenim metodama prikupljanja podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja oralnim rivastigminom nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo su svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili liječenje rivastigminom. Kada su se pojavili, simptomi su uključivali mučninu, povraćanje i proljev, hipertenziju ili halucinacije. Zbog poznatog vagotoničkog djelovanja inhibitora kolinesteraze na brzinu otkucaja srca, također može doći do bradikardije i/ili sinkope. U jednom je slučaju došlo do ingestije 46 mg oralnog rivastigmina; nakon konzervativnog liječenja bolesnik se potpuno oporavio unutar 24 sata. Predoziranje transdermalnim flasterima s rivastigminom koje je posljedica neodgovarajuće primjene/pogreške u doziranju (primjene više flastera istodobno) zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet. Tipični simptomi zabilježeni u tim slučajevima slični su onima viđenima sa slučajevima predoziranja povezanim s oralnim formulacijama rivastigmina.

Liječenje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 3,4 sata, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja svi Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flasteri moraju odmah ukloniti i novi se transdermalni flaster ne smije primijeniti sljedeća 24 sata. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

Kod masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza od 0,03 mg/kg atropin sulfata intravenski, a ostale doze ovise o kliničkom odgovoru. Primjena skopolamina kao antidota se ne preporučuje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljnim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca, oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibicijsko djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću, inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tekućini oralnim rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji aktivnosti AChE-a.

Klinička ispitivanja u Alzheimerovoj demenciji

Djelotvornost transdermalnih flastera s rivastigminom u bolesnika s Alzheimerovom demencijom dokazana je u 24-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom osnovnom ispitivanju i u njegovom otvorenom produžetku te u 48-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju s komparatorom.

24-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje

Bolesnici uključeni u placebo kontrolirano ispitivanje imali su rezultat na MMSE-u (eng. Mini-Mental State Examination – Skraćeni pregled mentalnog stanja) od 10-20. Djelotvornost je ustanovljena primjenom neovisnih skala za ocjenu određenih područja koje su se primjenjivale u redovnim razmacima tijekom 24 tjedna liječenja. Uključivale su skale ADAS-Cog ljestvicu (eng. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* – kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi) i ADCS-CGIC (sveobuhvatna globalna procjena bolesnika od strane liječnika koja uključuje podatke dobivene od njegovatelja), te ADCS-ADL (njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije). Rezultati nakon 24 tjedna za tri ocjenske skale sažeti su u Tablici 2.

Tablica 2

	Transdermalni flasteri s rivastigminom 9,5 mg/24 h N=251	Kapsule s rivastigminom 12 mg/dan N=256	Placebo N=282
ITT-LOCF populacija			
ADAS-Cog			
Srednja početna vrijednost ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9

Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD p-vrijednost u odnosu na placebo	-0,6 ± 6,4 0,005* ¹	-0,6 ± 6,2 0,003* ¹	1,0 ± 6,8
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Srednji rezultat ± SD p-vrijednost u odnosu na placebo	3,9 ± 1,20 0,010* ²	3,9 ± 1,25 0,009* ²	4,2 ± 1,26
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Srednja početna vrijednost ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD p-vrijednost u odnosu na placebo	-0,1 ± 9,1 0,013* ¹	-0,5 ± 9,5 0,039* ¹	-2,3 ± 9,4

* p<0,05 u odnosu na placebo

ITT: eng. Intent-To-Treat – namjera liječiti; LOCF: eng. Last Observation Carried Forward – prijenos posljednjeg provedenog opažanja

¹ Na temelju ANCOVA-e s liječenjem i zemljom kao čimbenicima te početnom vrijednošću kao kovarijatama. Negativne promjene na ADAS-Cog-u upućuju na poboljšanje. Pozitivne promjene na ADCS-ADL-u upućuju na poboljšanje.

² Na temelju CMH testa (van Elterenovog testa) blokiranjem za zemlju. Rezultati na ADCS-CGIC-u od <4 upućuju na poboljšanje.

Rezultati za osobe s klinički značajnim odgovorima iz 24-tjednog placebo kontroliranog ispitivanja navedeni su u Tablici 3. Klinički značajno poboljšanje definirano je u naprijed kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog-u, izostanak pogoršanja na ADCS-CGIC-u, te izostanak pogoršanja na ADCS-ADL-u.

Tablica 3

	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)		
	Transdermalni flasteri s rivastigminom 9,5 mg/24 h N=251	Kapsule s rivastigminom 12 mg/dan N=256	Placebo N=282
ITT-LOCF populacija			
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog-u bez pogoršanja na ADCS-CGIC-u i ADCS-ADL-u	17,4	19,0	10,5
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 u odnosu na placebo

Kao što ukazuje model odjeljaka, transdermalni flasteri u dozi od 9,5 mg/24 h pokazali su izloženost sličnu onoj koja se postiže oralnom dozom od 12 mg/dan.

48-tjedno aktivno kontrolirano ispitivanje s komparatorom

Bolesnici uključeni u aktivno kontrolirano ispitivanje s komparatorom imali su početni rezultat na MMSE-u od 10-24. Ispitivanje je bilo osmišljeno da bi se usporedila djelotvornost transdermalnog flastera u dozi od 13,3 mg/24 h s onim u dozi od 9,5 mg/24 h tijekom 48-tjedne faze dvostruko slijepog liječenja u bolesnika s Alzheimerovom bolešću u kojih je potvrđeno funkcionalno i kognitivno pogoršanje nakon početne faze otvorenog liječenja u trajanju od 24-48 tjedna, za vrijeme primjene doze održavanja u obliku 9,5 mg/24 h transdermalnog flastera. Funkcionalno pogoršanje ocijenio je ispitivač, a kognitivno pogoršanje definirano je kao smanjenje rezultata MMSE-a od ≥2 boda u donosu na prethodni posjet, ili smanjenje od ≥3 boda u odnosu na početnu vrijednost. Djelotvornost je bila ustanovljena primjenom ADAS-Cog-a (procjena kognitivnih funkcija na temelju

radnih sposobnosti) i ADCS-IADL-a (procjena instrumentalnih aktivnosti svakodnevnog života) kojima su se ocjenjivale instrumentalne aktivnosti koje su uključivale vođenje financija, pripremu obroka, kupnju, sposobnost orijentacije u okolini, sposobnost provođenja vremena bez nadzora. Rezultati iz 48 tjedana za dvije ocjenske skale sažeti su u Tablici 4.

Tablica 4

Populacija/Posjet		Rivastigmin 13,3 mg/24 h N=265		Rivastigmin 9,5 mg/24 h N=271		Rivastigmin 13,3 mg/24 h		Rivastigmin in 3M Health Care Ltd. 10 cm ²	
		n	Srednja vrijednost	n	Srednja vrijednost	DLSM	95% CI	p- vrijednost	
ADAS-Cog									
LOCF	Promjena	264	34,4	268	34,9				
	DB- tjedan 48	264	38,5	268	39,7				
	vrijednosti	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Promjena	265	27,5	271	25,8				
	Tjedan 48	265	23,1	271	19,6				
	vrijednosti	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – eng. Confidence Interval - interval pouzdanosti.

DLSM – eng. difference in least square means – razlika u srednjim vrijednostima dobivenima metodom najmanjih kvadrata.

LOCF – eng. Last Observation Carried Forward – prijenos posljednjeg provedenog opažanja.

Rezultati ADAS-cog-a: Negativna razlika u DLSM-u upućuje na veće poboljšanje kod Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a 15 cm² u usporedbi s Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 10 cm².

Rezultati ADCS-IADL-a: Pozitivna razlika u DLSM-u upućuje na veće poboljšanje kod Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a 15 cm² u usporedbi s Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 10 cm².

N je broj bolesnika s procjenom na početku (posljednja procjena u početnoj otvorenoj fazi) i s najmanje 1 procjenom nakon određivanja početnih vrijednosti (za LOCF).

DLSM, 95% CI i p-vrijednost temelje se na modelu ANCOVA (analiza kovarijance) prilagođenom za zemlju i početni rezultat ADAS-cog-a.

* p<0,05

Izvor: Ispitivanje D2340-Tablica 11-6 i Tablica 11-7

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rivastigmina u svim podskupinama pedijarske populacije u liječenju Alzheimerove demencije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija rivastigmina iz transdermalnih flastera s rivastigminom je spora. Nakon prve doze, značajne koncentracije u plazmi opažaju se nakon 0,5-1 sata. C_{max} se postiže nakon 10-16 sati. Nakon postizanja vršne vrijednosti, koncentracije u plazmi polako se smanjuju tijekom preostala 24 sata primjene. Uz višestruko doziranje (kao što je u stanju dinamičke ravnoteže), nakon što se prethodni transdermalni flaster zamijeni novim, koncentracije u plazmi u početku se polako smanjuju tijekom prosječno otprilike 40 minuta, dok apsorpcija iz novoprimijenjenog transdermalnog flastera ne postane brža od eliminacije te razine u plazmi počnu rasti dok ne dostignu novu vršnu vrijednost za otprilike 8 sati. U ravnotežnom stanju najniže razine iznose otprilike 50% vršnih razina, za razliku od oralne primjene kod koje koncentracije između doza padaju gotovo na nulu. Iako je manje izraženo nego kod oralne formulacije, izloženost rivastigminu (C_{max} i AUC) povećala se neproporcionalno za faktor od 2,6 i 4,9 kada se doza povećava s 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h odnosno 13,3 mg/24 h. Indeks fluktuacije (FI), mjera relativne razlike između vršne i najniže koncentracije ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}), bio je 0,58 za transdermalne flastere s 4,6 mg/24 h rivastigmina, 0,77 za transdermalne flastere s 9,5 mg/24 h

rivastigmina i 0,72 za transdermalne flastere s 13,3 mg/24 h rivastigmina, čime se potvrđuje puno manja fluktuacija između najniže i vršne koncentracije nego kod oralne formulacije (FI = 3,96 (6 mg/dan) i 4,15 (12 mg/dan)).

Doza rivastigmina koja se oslobađa iz transdermalnog flastera tijekom 24 sata (mg/24 h) ne može se izravno povezati s količinom (mg) rivastigmina sadržanom u kapsuli kada je riječ o koncentraciji u plazmi koja se postiže tijekom 24 sata.

Varijabilnosti između pojedinih ispitanika s obzirom na farmakokinetičke parametre rivastigmina nakon jednokratne doze (prilagođeno prema dozi/kg tjelesne težine) bila je 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) nakon transdermalne primjene u usporedbi s 74% i 103% nakon oralne primjene. Varijabilnost između bolesnika s Alzheimerovom demencijom u stanju dinamičke ravnoteže bila je najviše 45% (C_{max}) i 43% (AUC_{0-24h}) nakon primjene transdermalnog flastera te 71% i 73% nakon primjene oralne formulacije.

U bolesnika s Alzheimerovom demencijom uočena je povezanost između izloženosti djelatnoj tvari u stanju dinamičke ravnoteže (rivastigmin i metabolit NAP226-90) i tjelesne težine. U usporedbi s bolesnikom tjelesne težine od 65 kg, koncentracije rivastigmina u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s tjelesnom težinom od 35 kg bile bi otprilike dvostruko veće, dok bi za bolesnika tjelesne težine od 100 kg koncentracije bile otprilike dvostruko manje. Učinak tjelesne težine na izloženost djelatnoj tvari upućuje na potrebu posvećivanja posebne pozornosti bolesnicima s vrlo niskom tjelesnom težinom tijekom titracije na višu dozu (vidjeti dio 4.4).

Izloženost (AUC_{∞}) rivastigminu (i metabolitu NAP226-90) bila je najveća kada je transdermalni flaster bio postavljen na gornji dio leđa, prsa ili nadlakticu te otprilike 20-30% niža kad je bio postavljen na abdomen ili natkoljenu.

U plazmi bolesnika s Alzheimerovom bolešću nije bilo značajnog nakupljanja rivastigmina ili metabolita NAP226-90, osim što su razine plazme bile više drugog dana liječenja transdermalnim flasterom nego prvog.

Distribucija

Rivastigmin se slabo veže na proteine plazme (otprilike 40%). Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri uz prividni poluživot eliminacije u plazmi od otprilike 3,4 sata nakon ukidanja transdermalnog flastera. Eliminacija je bila ograničena brzinom apsorpcije (flip-flop kinetika), što objašnjava duži $t_{1/2}$ nakon transdermalnog flastera (3,4 h) u usporedbi s oralnom ili intravenskom primjenom (1,4 do 1,7 h). Metabolizam se odvija u prvom redu hidrolizom posredovanom kolinesterazom do metabolita NAP226-90. *In vitro* ovaj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetil kolinesteraze (<10%). Na temelju dokaza iz *in vitro* i ispitivanja u životinja, glavni izoenzimi citokroma P450 minimalno su uključeni u metabolizam rivastigmina. Ukupni klirens rivastigmina iz plazme bio je otprilike 130 litara/h nakon intravenske doze od 0,2 mg i smanjio se na 70 litara/h nakon intravenske doze od 2,7 mg, što je u skladu s nelinearnom, neproporcionalnom farmakokinetikom rivastigmina zbog zasićenja njegovom eliminacijom.

Omjer AUC_{∞} metabolita u odnosu na osnovni lijek bio je oko 0,7 nakon primjene transdermalnog flastera u usporedbi s 3,5 nakon oralne primjene, što upućuje na znatno smanjeni metabolizam nakon kožnog u usporedbi s oralnim liječenjem. Nakon primjene transdermalnog flastera stvara se manje NAP226-90, vjerojatno zbog nedostatka presistenskog metabolizma (prvi prolaz kroz jetru), za razliku od oralne primjene.

Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nalazi se u tragovima u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega nakon primjene transdermalnog flastera. Nakon primjene rivastigmina označenog s ^{14}C , eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata.

Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Starija populacija

Dob nije imala utjecaja na izloženost rivastigminu u bolesnika s Alzheimerovom bolešću liječenih transdermalnim flasterima s rivastigminom.

Oštećenje jetre

Nije provedeno nikakvo ispitivanje s transdermalnim flasterima s rivastigminom u ispitanika s oštećenjem jetre. Nakon oralne primjene, C_{max} rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

Oštećenje bubrega

Nije provedeno nikakvo ispitivanje s transdermalnim flasterima s rivastigminom u ispitanika s oštećenjem bubrega. Nakon oralne primjene C_{max} i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s Alzheimerovom bolešću s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u C_{max} i AUC vrijednostima rivastigmina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljenih oralnih i topičkih doza u miševa, štakora, zečeva, pasa i patuljastih svinja otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Oralno i topičko doziranje u ispitivanjima na životinjama bilo je ograničeno zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10^4 puta veća od predviđene kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan.

Nije utvrđen dokaz kancerogenosti kod oralne i topičke primjene u ispitivanjima na miševima te kod oralne primjene u štakora pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile. Izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka izloženosti u ljudi pri najvišim dozama kapsula i transdermalnih flastera s rivastigminom.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima peroralne primjene lijeka na skotnim ženama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. Specifična ispitivanja kožne primjene u gravidnih životinja nisu provedena.

Transdermalni flasteri s rivastigminom nisu fototoksični. U drugim ispitivanjima kožne toksičnosti opažen je blago nadražujući učinak na kožu laboratorijskih životinja, uključujući i kontrolne životinje. To može upućivati na mogućnost da transdermalni flasteri s rivastigminom uzrokuju blagi eritem u bolesnika. Kada je bio primijenjen na oči zečeva u ispitivanjima primarnog nadražaja očiju, rivastigmin je uzrokovao crvenilo i oticanje očne spojnice, zamućenje rožnice i miozu koja je trajala 7 dana. Stoga bolesnik/njegovatelj treba izbjegavati kontakt s očima nakon rukovanja flasterom (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Potporni sloj:
poliester i etilvinilacetat

Adhezivni matriks s lijekom:
ljepilo od akrilatnog kopolimera
izopropil miristat

Zaštitna folija:
poliester

6.2 Inkompatibilnosti

Radi sprječavanja ometanja ljepljivih svojstava transdermalnog flastera, na površinu kože na koju će se primijeniti lijek ne smije se nanositi krema, losion ili puder.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Toplinski zatvorene vrećice izrađene su od papira/aluminija/akrilonitril-metalni kopolimer laminata. Jedna vrećica sadrži jedan transdermalni flaster.

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 7, 30, 60 i 90 vrećica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Iskorišteni transdermalni flaster treba presaviti na pola, pri čemu ljepljiva strana treba biti okrenuta prema unutra, te staviti u originalnu vrećicu i sigurno ukloniti izvan dohvata i pogleda djece. Sve iskorištene ili neiskorištene transdermalne flastere valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan transdermalni flaster oslobađa 9,5 mg rivastigmina u 24 sata. Jedan transdermalni flaster površine 8,3 cm² sadrži 14,33 mg rivastigmina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster

Pravokutni flasteri zaobljenih kuteva, približnih dimenzija 3,5 cm s 2,6 cm. Jedan transdermalni flaster sastoji se od sljedeće kombinacije: odvojive, transparentne zaštitne folije koja se može skinuti, funkcionalnog sloja koji sadrži lijek u adhezivnom matriksu i zaštitnog potpornog sloja. Potporni sloj je transparentan do proziran s oznakom „R10“ u ponavljajućem uzorku.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjernicama. Kao što je slučaj s bilo kojim liječenjem koje se započinje u bolesnika s demencijom, liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito pratiti uzimanje lijeka.

Doziranje

Transdermalni flasteri	<i>In vivo</i> stope oslobađanja rivastigmina u 24 h
Rivastigmin 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 h *	13,3 mg

* Odobrenje za stavljanje u promet transdermalnog flastera Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h trenutno nije dostupno, iako ova doza može biti dostupna od drugih nositelja odobrenja.

Početna doza

Liječenje se započinje dozom od 4,6 mg/24 h.

Doza održavanja

Nakon najmanje četiri tjedna liječenja te ako se lijek prema mišljenju liječnika dobro podnosi, dozu od 4,6 mg/24 h potrebno je povećati na 9,5 mg/24 h, dnevnu preporučenu djelotvornu dozu, s kojom treba nastaviti dokle god bolesnik od toga ima terapijsku korist.

Povećavanje doze

9,5 mg/24 h je preporučena dnevna djelotvorna doza s kojom treba nastaviti dokle god bolesnik od nje ima terapijske koristi. Ako se dobro podnosi i tek nakon najmanje šest mjeseci liječenja dozom od 9,5 mg/24 h, liječnik može razmotriti povećavanje doze na 13,3 mg/24 h u bolesnika u kojih se dokaže značajno pogoršanje kognitivnih funkcija (npr. smanjenje na MMSE-u) i/ili funkcionalnih sposobnosti (na temelju prosudbe liječnika) dok uzimaju preporučenu dnevnu djelotvornu dozu od 9,5 mg/24 h (vidjeti dio 5.1).

Kliničku korist rivastigmina potrebno je redovito procjenjivati. Potrebno je razmotriti prekid liječenja kada više nema dokaza terapijskog učinka pri optimalnoj dozi.

Liječenje treba privremeno prekinuti ako dođe do gastrointestinalnih nuspojava, dok se te nuspojave ne povuku. Liječenje transdermalnim flasterom može se nastaviti u istoj dozi, ako liječenje nije prekinuto na duže od tri dana. U suprotnom, liječenje treba ponovno započeti pri dozi od 4,6 mg/24 h.

Prijelaz s kapsula ili oralne otopine na transdermalne flastere

Na temelju usporedive izloženosti oralnom i transdermalnom rivastigminu (vidjeti dio 5.2), bolesnici liječeni kapsulama ili oralnom otopinom s rivastigminom mogu prijeći na Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalne flastere na sljedeći način:

- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 3 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 6 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik na stabilnoj dozi od 9 mg/dan oralnog rivastigmina koju dobro podnosi može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 9,5 mg/24 h. Ako oralna doza od 9 mg/dan nije bila stabilna i nije se dobro podnosila, preporučuje se prebacivanje na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 12 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 9,5 mg/24 h.

Nakon prijelaza na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h, pod uvjetom da se dobro podnosi nakon najmanje četiri tjedna liječenja, dozu od 4,6 mg/24 h potrebno je povećati na 9,5 mg/24 h, što je preporučena djelotvorna doza.

Prvi transdermalni flaster preporučuje se primijeniti prvi sljedeći dan nakon posljednje oralne doze.

Posebne populacije

- Pedijatrijska populacija: Nema relevantne primjene lijeka Rivastigmin 3M Health Care Ltd. u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.
- Bolesnici tjelesne težine ispod 50 kg: Valja biti posebno oprezan kod titriranja doze u bolesnika s tjelesnom težinom ispod 50 kg iznad preporučene djelotvorne doze od 9,5 mg/24 h (vidjeti dio 4.4). Možda bi osjetiti više nuspojava te uslijed toga biti skloniji prekidu liječenja zbog nuspojava.
- Oštećenje jetre: U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Međutim, u ovih skupina bolesnika, zbog veće izloženosti, koja je bila uočena kod oralnih formulacija, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti, jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem jetre mogu razviti više nuspojava. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 and 5.2).
- Oštećenje bubrega: U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Međutim, u ovih skupina bolesnika, zbog veće izloženosti, koja je bila uočena kod oralnih formulacija, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti, jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega mogu razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Transdermalne flastere potrebno je primjenjivati jedanput na dan na čistu, suhu, neoštećenu, zdravu kožu bez dlaka, na gornjem ili donjem dijelu leđa, nadlaktici ili prsima, na mjestu koje neće doticati

uska odjeća. Ne preporučuje se postavljanje transdermalnog flastera na natkoljenciu ili na trbuh, zbog smanjene bioraspoloživosti rivastigmina, uočene kada se transdermalni flaster primjenjuje na te površine tijela.

Transdermalni flaster ne smije se primjenjivati na kožu koja je crvena, nadražena ili ima posjekotine. Ponovnu primjenu na isto mjesto unutar 14 dana treba izbjegavati, kako bi se potencijalni rizik od nadraživanja kože sveo na najmanju moguću mjeru.

Bolesnici i negovatelji trebaju dobiti važne upute o primjeni:

- Flaster od prethodnog dana mora se ukloniti prije primjene novog flastera svakog dana (vidjeti dio 4.9).
- Flaster treba zamijeniti novim nakon 24 sata. Odjednom se smije nositi samo jedan flaster (vidjeti dio 4.9).
- Flaster treba držati čvrsto pritisnut dlanom najmanje 30 sekundi dok se rubovi dobro ne zlijepe.
- Ako flaster otpadne, potrebno je primijeniti novi za ostatak dana, a zatim ga treba zamijeniti u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.
- Flaster se može koristiti u svakodnevnim situacijama, uključujući tijekom kupanja i za vrućeg vremena.
- Flaster ne smije biti izložen nikakvim vanjskim izvorima vrućine (npr. prekomjernoj sunčevoj svjetlosti, saunama, solariju) tijekom duljih vremenskih razdoblja.
- Flaster se ne smije rezati na komadiće.

4.3 Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, druge derivate karbamata ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju s povećanjem doze, osobito kod promjena doze. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 4,6 mg/24 h.

Neodgovarajuća primjena lijeka i pogreške u doziranju koje rezultiraju predoziranjem

Neodgovarajuća primjena lijeka i pogreške u doziranju s transdermalnim flasterima s rivastigminom imale su za posljedicu ozbiljne nuspojave; neki su slučajevi zahtijevali hospitalizaciju, a rijetko imali i smrtni ishod (vidjeti dio 4.9). Većina slučajeva neodgovarajuće primjene lijeka i pogrešaka u doziranju uključivala je neuklanjanje starog flastera kod stavljanja novog te primjenu više flastera istodobno. Bolesnici i njihovi negovatelji moraju dobiti važne upute o primjeni Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnog flastera (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva ovisni su o dozi te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućina te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Gubitak tjelesne težine

Moguć je gubitak tjelesne težine u bolesnika s Alzheimerovom bolešću tijekom uzimanja inhibitora kolinesteraze, što uključuje i rivastigmin. Tijekom liječenja Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnim flasterima potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

Druge nuspojave

Potreban je oprez kod propisivanja Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnih flastera:

- u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8)
- u bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja, budući da rivastigmin može povećati gastrično izlučivanje (vidjeti dio 4.8)
- bolesnicima koji imaju predispozicije za urinarnu opstrukciju i napadaje, budući da kolinomimetici mogu izazvati ili pogoršati te bolesti
- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kožne reakcije na mjestu primjene

Kod primjene flastera rivastigmina, mogu se pojaviti kožne reakcije na mjestu primjene i obično su blagog ili umjerenog intenziteta. Bolesnicima i njegovateljima je potrebno dati uputu u skladu s time.

Takve reakcije same po sebi nisu indikacija senzitivizacije. No, primjena flastera rivastigmina može dovesti do alergijskoga kontaktnog dermatitisa.

Valja posumnjati na alergijski kontaktni dermatitis ako se reakcije s mjesta primjene prošire na površinu kože koja nije bila pokrivena flasterom, ako postoji dokaz intenzivnije lokalne reakcije (npr. pojačani eritem, edem, papule, vezikule) i ako u roku od 48 sati nakon uklanjanja flastera ne dođe do značajnog poboljšanja simptoma. U takvim slučajevima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike u kojih dođe do reakcije na mjestu primjene, koja upućuje na alergijski kontaktni dermatitis na flaster rivastigmina, a kojima je još uvijek potrebno liječenje rivastigminom, trebalo bi samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnih rezultata alergološkog testiranja i pod strogim nadzorom liječnika. Moguće je da neki bolesnici, senzitivizirani na rivastigmin izlaganjem flasteru rivastigmina, ne mogu uzimati rivastigmin niti u jednom obliku.

Poslije stavljanja lijeka u promet, zabilježene su rijetke pojave diseminirane reakcije kožne preosjetljivosti u bolesnika kod primjene rivastigmina, neovisno o putu primjene (peroralno, transdermalno). U takvim slučajevima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ostala upozorenja i mjere opreza

Rivastigmin može pogoršati ili izazvati ekstrapiramidne simptome.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima nakon rukovanja Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnim flasterima (vidjeti dio 5.3). Nakon uklanjanja flastera, ruke treba oprati vodom i sapunom. U slučaju dodira s očima, ili ako oči postanu crvene nakon rukovanja flasterom, odmah ih isperite s puno vode i zatim zatražite liječnički savjet ako se simptomi ne povuku.

Posebne populacije

- Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava te je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava (vidjeti dio 4.2). Potrebno je pažljivo titrirati i nadzirati te bolesnike zbog nuspojava (npr. prekomjerne mučnine ili povraćanja) i razmotriti smanjivanje doze za održavanje na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h ako se razviju takve nuspojave.
- Oštećenje jetre: Bolesnici s klinički značajnim oštećenjem jetre mogli bi osjetiti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Potrebno je razmisliti o korištenju transdermalnog flastera u dozi od 4,6 mg/24 h kao početne i kao **maksimalne** doze u tih bolesnika.
- Oštećenje bubrega: Bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega mogli bi osjetiti više nuspojava (vidjeti dio 4.2 i 5.2). Potrebno je razmotriti korištenje transdermalnog flastera od 4,6 mg/24 h kao početne i kao maksimalne doze u tih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnim flasterima.

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolinolinskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ukoliko je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimetcima te može utjecati na djelovanje antikolinergika.

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između oralnog rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena oralnog rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i oralnog rivastigmina.

Istodobna primjena rivastigmina s često propisivanim lijekovima kao što su antacidi, antiemetici, antidiabetici, antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, inotropni lijekovi, antianginalni lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi, estrogeni, analgetici, benzodiazepini i antihistaminici, nije bila povezana s promjenom u kinetici rivastigmina ili s povećanim rizikom od klinički relevantnih nepovoljnih učinaka.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. U ispitivanjima u štakora tijekom i nakon trudnoće, primijećeno je produljenje vremena gestacije. Rivastigmin se ne bi trebao koristiti za vrijeme trudnoće, osim u slučaju jasne potrebe.

Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Zbog toga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

Plodnost

Nisu zabilježeni nikakvi učinci na plodnost ili embriofetalni razvoj u štakora i zečeva, osim pri dozama koje su toksične za majku.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postupno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do sinkope ili delirija. Posljedično, rivastigmin ima mali ili umjereni utjecaj na sposobnost vožnje i rada sa strojevima. Zbog toga u bolesnika s demencijom koji se liječe rivastigminom, liječnik treba rutinski procjenjivati mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi sa složenim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kožne reakcije na mjestu primjene (obično blagi do umjereni eritem na mjestu primjene), najučestalije su nuspojave uočene s primjenom transdermalnih flastera s rivastigminom. Sljedeće po učestalosti nuspojave su gastrointestinalne prirode, uključujući mučninu i povraćanje.

Nuspojave u Tablici 1 navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave zabilježene u 854 bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom i aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima s transdermalnim flasterom s rivastigminom u trajanju od 24-48 tjedana te iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1

Infekcije i infestacije	
Često	Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Anoreksija, smanjeni apetit
Manje često	Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Anksioznost, depresija, delirij, agitacija
Manje često	Agresivnost
Nepoznato	Halucinacije, nemir
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Glavobolja, sinkopa, omaglica
Manje često	Psihomotorička hiperaktivnost
Vrlo rijetko	Ekstrapiramidni simptomi
Nepoznato	Pogoršanje Parkinsonove bolesti, napadaji
Srčani poremećaji	
Manje često	Bradikardija
Nepoznato	Atrioventrikularni blok, fibrilacija atrija, tahikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu
Manje često	Ulkus želuca
Nepoznato	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Hepatitis, povišeni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Nepoznato	Švrbež, eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis, diseminirane kožne reakcije preosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Kožne reakcije na mjestu primjene (npr. eritem na mjestu primjene, pruritus na mjestu primjene, edem na mjestu primjene, dermatitis na mjestu primjene, nadražaj na mjestu primjene), astenična stanja (npr. umor i astenija), pireksija, gubitak tjelesne težine
Rijetko	Pad

Opis odabranih nuspojava

Kada su se doze više od 13,3 mg/24 h primjenjivale u gore navedenom placebo ispitivanju, nesаница i zatajenje srca bili su učestaliji nego kod 13,3 mg/24 h ili placeba, što upućuje na povezanost doze i učinka. Međutim, ti se događaji nisu javljali učestalije s transdermalnim flasterima s 13,3 mg/24 h rivastigmina nego s placebom.

Sljedeće su nuspojave uočene samo s kapsulama i oralnom otopinom s rivastigminom, a ne u kliničkim ispitivanjima s transdermalnim flasterima s rivastigminom: pospanost, malaksalost, tremor, smetenost, pojačano znojenje (često); ulkus na dvanaesniku, angina pectoris (rijetko); gastrointestinalno krvarenje (vrlo rijetko); a neki slučajevi teškog povraćanja bili su povezani s rupturom jednjaka (nepoznato).

Nadražaj kože

U 24-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju kožne reakcije bile su mjerene na svakom posjetu korištenjem ocjenske ljestvice nadražaja kože kojom se ocjenjivao stupanj eritema, edema, ljuštenja, pukotina, pruritusa i boli/bockanja/peckanja na mjestu primjene. Najučestalije opaženi simptom bio je eritem, koji je nestao u roku od 24 sata u velike većine bolesnika. U 24-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju, najučestalije opaženi simptomi (prema ocjenskoj ljestvici nadražaja kože) s transdermalnim flasterima s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h bili su vrlo blagi (21,8%), blagi (12,5%) ili umjereni (6,5%) eritem ili vrlo blagi (11,9%), blagi (7,3%) ili umjereni (5,0%) pruritus. Najučestalije opaženi teški simptomi s transdermalnim flasterima s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h bili su pruritus (1,7%) i eritem (1,1%). Većina kožnih reakcija bila je ograničena na mjesto primjene i rezultirala je prekidom liječenja u samo 2,4% bolesnika u skupini koja je primjenjivala transdermalni flaster s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h.

U 48-tjednom aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju slučajevi nadražaja kože bili su zabilježeni kao nuspojave koje su prijavili bolesnici ili njegovatelji. Najučestalije prijavljeni događaji nadražaja kože tijekom prva 24 tjedna dvostruko slijepog razdoblja s transdermalnim flasterima s rivastigminom u dozi od 13,3 mg/24 h i u dozi od 9,5 mg/24 h bili su eritem na mjestu primjene (3,7% za prvi u odnosu na 4,6% za drugi) te pruritus na mjestu primjene (3,6% za prvi u odnosu na 2,8% za drugi). Postotci su se tijekom vremena (>24 tjedna) smanjili i u terapijskoj skupini koja je primjenjivala transdermalni flaster s rivastigminom u dozi od 13,3 mg/24 h i u onoj koja je primjenjivala transdermalni flaster s rivastigminom u dozi od 9,5 mg/24 h: eritem na mjestu primjene (0,8% u odnosu na 1,6%) i pruritus na mjestu primjene (0,4% u odnosu na 1,2%). Pruritus na mjestu primjene doveo je do prekida liječenja u 1,1% bolesnika iz svake terapijske skupine tijekom cjelokupne 48-tjedne faze dvostruko slijepog liječenja. Reakcije na mjestu primjene bile su uglavnom blagog do umjerenog intenziteta, a kao teške su bile ocijenjene u manje od 2% bolesnika.

Izravna usporedba stope događaja nadražaja kože prijavljenih u svakom od ovih ispitivanja ne može se napraviti zbog razlike u korištenim metodama prikupljanja podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja oralnim rivastigminom nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo su svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili liječenje rivastigminom. Kada su se pojavili, simptomi su uključivali mučninu, povraćanje i proljev, hipertenziju ili halucinacije. Zbog poznatog vagotoničkog djelovanja inhibitora kolinesteraze na brzinu otkucaja srca, također može doći do bradikardije i/ili sinkope. U jednom je slučaju došlo do ingestije 46 mg oralnog rivastigmina; nakon konzervativnog liječenja bolesnik se potpuno oporavio unutar 24 sata. Predoziranje transdermalnim flasterima s rivastigminom koje je posljedica neodgovarajuće primjene/pogreške u doziranju (primjene više flastera istodobno) zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet. Tipični simptomi zabilježeni u tim slučajevima slični su onima viđenima sa slučajevima predoziranja povezanim s oralnim formulacijama rivastigmina.

Liječenje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 3,4 sata, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja svi Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flasteri moraju odmah ukloniti i novi se transdermalni flaster ne smije primijeniti sljedeća 24 sata. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

Kod masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza od 0,03 mg/kg atropin sulfata intravenski, a ostale doze ovise o kliničkom odgovoru. Primjena skopolamina kao antidota se ne preporučuje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljnim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca, oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibicijsko djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću, inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tekućini oralnim rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji aktivnosti AChE-a.

Klinička ispitivanja u Alzheimerovoj demenciji

Djelotvornost transdermalnih flastera s rivastigminom u bolesnika s Alzheimerovom demencijom dokazana je u 24-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom osnovnom ispitivanju i u njegovom otvorenom produžetku te u 48-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju s komparatorom.

24-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje

Bolesnici uključeni u placebo kontrolirano ispitivanje imali su rezultat na MMSE-u (eng. Mini-Mental State Examination – Skraćeni pregled mentalnog stanja) od 10-20. Djelotvornost je ustanovljena primjenom neovisnih skala za ocjenu određenih područja koje su se primjenjivale u redovnim razmacima tijekom 24 tjedna liječenja. Uključivale su skale ADAS-Cog ljestvicu (eng. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* – kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi) i ADCS-CGIC (sveobuhvatna globalna procjena bolesnika od strane liječnika koja uključuje podatke dobivene od njegovatelja), te ADCS-ADL (njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije). Rezultati nakon 24 tjedna za tri ocjenske skale sažeti su u Tablici 2.

Tablica 2

	Transdermalni flasteri s rivastigminom 9,5 mg/24 h N=251	Kapsule s rivastigminom 12 mg/dan N=256	Placebo N=282
ITT-LOCF populacija			
ADAS-Cog			
Srednja početna vrijednost ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8

p-vrijednost u odnosu na placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Srednji rezultat ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Srednja početna vrijednost ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p<0,05 u odnosu na placebo

ITT: eng. Intent-To-Treat – namjera liječiti; LOCF: eng. Last Observation Carried Forward – prienos posljednjeg provedenog opažanja

¹ Na temelju ANCOVA-e s liječenjem i zemljom kao čimbenicima te početnom vrijednošću kao kovarijatama. Negativne promjene na ADAS-Cog-u upućuju na poboljšanje. Pozitivne promjene na ADCS-ADL-u upućuju na poboljšanje.

² Na temelju CMH testa (van Elterenovog testa) blokiranjem za zemlju. Rezultati na ADCS-CGIC-u od <4 upućuju na poboljšanje.

Rezultati za osobe s klinički značajnim odgovorima iz 24-tjednog placebo kontroliranog ispitivanja navedeni su u Tablici 3. Klinički značajno poboljšanje definirano je unaprijed kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog-u, izostanak pogoršanja na ADCS-CGIC-u, te izostanak pogoršanja na ADCS-ADL-u.

Tablica 3

	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)		
	Transdermalni flasteri s rivastigminom 9,5 mg/24 h N=251	Kapsule s rivastigminom 12 mg/dan N=256	Placebo N=282
ITT-LOCF populacija			
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog-u bez pogoršanja na ADCS-CGIC-u i ADCS-ADL-u	17,4	19,0	10,5
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 u odnosu na placebo

Kao što ukazuje model odjeljaka, transdermalni flasteri u dozi od 9,5 mg/24 h pokazali su izloženost sličnu onoj koja se postiže oralnom dozom od 12 mg/dan.

4^o-tjedno aktivno kontrolirano ispitivanje s komparatorom

Bolesnici uključeni u aktivno kontrolirano ispitivanje s komparatorom imali su početni rezultat na MMSE-u od 10-24. Ispitivanje je bilo osmišljeno da bi se usporedila djelotvornost transdermalnog flastera u dozi od 13,3 mg/24 h s onim u dozi od 9,5 mg/24 h tijekom 48-tjedne faze dvostruko slijepog liječenja u bolesnika s Alzheimerovom bolešću u kojih je potvrđeno funkcionalno i kognitivno pogoršanje nakon početne faze otvorenog liječenja u trajanju od 24-48 tjedna, za vrijeme primjene doze održavanja u obliku 9,5 mg/24 h transdermalnog flastera. Funkcionalno pogoršanje ocijenio je ispitaivač, a kognitivno pogoršanje definirano je kao smanjenje rezultata MMSE-a od ≥2 boda u donosu na prethodni posjet, ili smanjenje od ≥3 boda u odnosu na početnu vrijednost. Djelotvornost je bila ustanovljena primjenom ADAS-Cog-a (procjena kognitivnih funkcija na temelju radnih sposobnosti) i ADCS-IADL-a (procjena instrumentalnih aktivnosti svakodnevnog života) kojima su se ocjenjivale instrumentalne aktivnosti koje su uključivale vođenje financija, pripremu

obroka, kupnju, sposobnost orijentacije u okolini, sposobnost provođenja vremena bez nadzora. Rezultati iz 48 tjedana za dvije ocjenjske skale sažeti su u Tablici 4.

Tablica 4

Populacija/Posjet		Rivastigmin 13,3 mg/24 h N=265		Rivastigmin 9,5 mg/24 h N=271		Rivastigmin 13,3 mg/24 h		Rivastigmin in 3M Health Care Ltd. 10 cm ²	
		n	Srednja vrijednost	n	Srednja vrijednost	DLSM	95% CI	p- vrijednost	
ADAS-Cog									
LOCF	Promjena	264	34,4	268	34,9				
	DB- tjedan 48	264	38,5	268	39,7				
	vrijednosti	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Promjena	265	27,5	271	25,8				
	Tjedan 48	265	23,1	271	19,6				
	vrijednosti	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – eng. Confidence Interval - interval pouzdanosti.

DLSM – eng. difference in least square means – razlika u srednjim vrijednostima dobivenima metodom najmanjih kvadrata.

LOCF – eng. Last Observation Carried Forward – prienos posljednjeg provedenog opažanja.

Rezultati ADAS-cog-a: Negativna razlika u DLSM-u upućuje na veće poboljšanje kod Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a 15 cm² u usporedbi s Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 10 cm².

Rezultati ADCS-IADL-a: Pozitivna razlika u DLSM-u upućuje na veće poboljšanje kod Rivastigmin 3M Health Care Ltd. a 15 cm² u usporedbi s Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 10 cm².

N je broj bolesnika s procjenom na početku (posljednja procjena u početnoj otvorenoj fazi) i s najmanje 1 procjenom nakon određivanja početnih vrijednosti (za LOCF).

DLSM, 95% CI i p-vrijednost temelje se na modelu ANCOVA (analiza kovarijance) prilagođenom za zemlju i početni rezultat ADAS-cog-a.

* p<0,05

Izvor: Ispitivanje D2340-Tablica 11-6 i Tablica 11-7

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rivastigmina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija rivastigmina iz transdermalnih flastera s rivastigminom je spora. Nakon prve doze, zamjetne koncentracije u plazmi opažaju se nakon 0,5-1 sata. C_{max} se postiže nakon 10-16 sati. Nakon postizanja vršne vrijednosti, koncentracije u plazmi polako se smanjuju tijekom preostala 24 sata primjene. Uz višestruko doziranje (kao što je u stanju dinamičke ravnoteže), nakon što se prethodni transdermalni flaster zamijeni novim, koncentracije u plazmi u početku se polako smanjuju tijekom prosječno otprilike 40 minuta, dok apsorpcija iz novoprimijenjenog transdermalnog flastera ne postane brža od eliminacije te razine u plazmi počnu rasti dok ne dostignu novu vršnu vrijednost za otprilike 8 sati. U ravnotežnom stanju najniže razine iznose otprilike 50% vršnih razina, za razliku od oralne primjene kod koje koncentracije između doza padaju gotovo na nulu. Iako je manje izraženo nego kod oralne formulacije, izloženost rivastigminu (C_{max} i AUC) povećala se neproporcionalno za faktor od 2,6 i 4,9 kada se doza povećava s 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h odnosno 13,3 mg/24 h. Indeks fluktuacije (FI), mjera relativne razlike između vršne i najniže koncentracije ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}), bio je 0,58 za transdermalne flastere s 4,6 mg/24 h rivastigmina, 0,77 za transdermalne flastere s 9,5 mg/24 h rivastigmina i 0,72 za transdermalne flastere s 13,3 mg/24 h rivastigmina, čime se potvrđuje puno manja fluktuacija između najniže i vršne koncentracije nego kod oralne formulacije (FI = 3,96

(6 mg/dan) i 4,15 (12 mg/dan)).

Doza rivastigmina koja se oslobađa iz transdermalnog flastera tijekom 24 sata (mg/24 h) ne može se izravno povezati s količinom (mg) rivastigmina sadržanom u kapsuli kada je riječ o koncentraciji u plazmi koja se postiže tijekom 24 sata.

Varijabilnosti između pojedinih ispitanika s obzirom na farmakokinetičke parametre rivastigmina nakon jednokratne doze (prilagođeno prema dozi/kg tjelesne težine) bila je 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) nakon transdermalne primjene u usporedbi s 74% i 103% nakon oralne primjene. Varijabilnost između bolesnika s Alzheimerovom demencijom u stanju dinamičke ravnoteže bila je najviše 45% (C_{max}) i 43% (AUC_{0-24h}) nakon primjene transdermalnog flastera te 71% i 73% nakon primjene oralne formulacije.

U bolesnika s Alzheimerovom demencijom uočena je povezanost između izloženosti djelatnoj tvari u stanju dinamičke ravnoteže (rivastigmin i metabolit NAP226-90) i tjelesne težine. U usporedbi s bolesnikom tjelesne težine od 65 kg, koncentracije rivastigmina u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s tjelesnom težinom od 35 kg bile bi otprilike dvostruko veće, dok bi za bolesnika tjelesne težine od 100 kg koncentracije bile otprilike dvostruko manje. Učinak tjelesne težine na izloženost djelatnoj tvari upućuje na potrebu posvećivanja posebne pozornosti bolesnicima s vrlo niskom tjelesnom težinom tijekom titracije na višu dozu (vidjeti dio 4.4).

Izloženost (AUC_{∞}) rivastigminu (i metabolitu NAP226-90) bila je najveća kada je transdermalni flaster bio postavljen na gornji dio leđa, prsa ili nadlakticu te otprilike 20-30% niža kad je bio postavljen na abdomen ili natkoljenu.

U plazmi bolesnika s Alzheimerovom bolešću nije bilo značajnog nakupljanja rivastigmina ili metabolita NAP226-90, osim što su razine plazme bile više drugog dana liječenja transdermalnim flasterom nego prvog.

Distribucija

Rivastigmin se slabo veže na proteine plazme (otprilike 40%). Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri uz prividni poluživot eliminacije u plazmi od otprilike 3,4 sata nakon uklanjanja transdermalnog flastera. Eliminacija je bila ograničena brzinom apsorpcije (flip-flop kinetika), što objašnjava duži $t_{1/2}$ nakon transdermalnog flastera (3,4 h) u usporedbi s oralnom ili intravenskom primjenom (1,4 do 1,7 h). Metabolizam se odvija u prvom redu hidrolizom posredovanom kolinske esteraze do metabolita NAP226-90. *In vitro* ovaj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%). Na temelju dokaza iz *in vitro* i ispitivanja u životinja, glavni izoenzimi citokroma P450 minimalno su uključeni u metabolizam rivastigmina. Ukupni klirens rivastigmina iz plazme bio je otprilike 130 litara/h nakon intravenske doze od 0,2 mg i smanjio se na 70 litara/h nakon intravenske doze od 2,7 mg, što je u skladu s nelinearnom, neproporcionalnom farmakokinetikom rivastigmina zbog zasićenja njegovom eliminacijom.

Omjer AUC_{∞} metabolita u odnosu na osnovni lijek bio je oko 0,7 nakon primjene transdermalnog flastera u usporedbi s 3,5 nakon oralne primjene, što upućuje na znatno smanjeni metabolizam nakon kožnog u usporedbi s oralnim liječenjem. Nakon primjene transdermalnog flastera stvara se manje NAP226-90, vjerojatno zbog nedostatka presistenskog metabolizma (prvi prolaz kroz jetru), za razliku od oralne primjene.

Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nalazi se u tragovima u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega nakon primjene transdermalnog flastera. Nakon primjene rivastigmina označenog s ^{14}C , eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Starija populacija

Dob nije imala utjecaja na izloženost rivastigminu u bolesnika s Alzheimerovom bolešću liječenih transdermalnim flasterima s rivastigminom.

Oštećenje jetre

Nije provedeno nikakvo ispitivanje s transdermalnim flasterima s rivastigminom u ispitanika s oštećenjem jetre. Nakon oralne primjene, C_{max} rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

Oštećenje bubrega

Nije provedeno nikakvo ispitivanje s transdermalnim flasterima s rivastigminom u ispitanika s oštećenjem bubrega. Nakon oralne primjene C_{max} i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s Alzheimerovom bolešću s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u C_{max} i AUC vrijednostima rivastigmina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljenih oralnih i topičkih doza u miševa, štakora, zečeva, pasa i patuljastih svinja otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Oralno i topičko doziranje u ispitivanjima na životinjama bilo je ograničeno zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10^4 puta veća od predviđene kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan.

Nije utvrđen dokaz kancerogenosti kod oralne i topičke primjene u ispitivanjima na miševima te kod oralne primjene u štakora pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile. Izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka izloženosti u ljudi pri najvišim dozama kapsula i transdermalnih flastera s rivastigminom.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima peroralne primjene lijeka na skotnim ženkama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. Specifična ispitivanja kožne primjene u gravidnih životinja nisu provedena.

Transdermalni flasteri s rivastigminom nisu fototoksični. U drugim ispitivanjima kožne toksičnosti opažen je blago nadražujući učinak na kožu laboratorijskih životinja, uključujući i kontrolne životinje. To može upućivati na mogućnost da transdermalni flasteri s rivastigminom uzrokuju blagi eritem u bolesnika. Kada je bio primijenjen na oči zečeva u ispitivanjima primarnog nadražaja očiju, rivastigmin je uzrokovao crvenilo i oticanje očne spojnice, zamućenje rožnice i miozu koja je trajala 7 dana. Stoga bolesnik/njegovatelj treba izbjegavati kontakt s očima nakon rukovanja flasterom (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Potporni sloj:
poliester i etilvinilacetat

Adhezivni matriks s lijekom:
ljepilo od akrilatnog kopolimera
izopropil miristat

Zaštitna folija:

poliester

6.2 Inkompatibilnosti

Radi sprječavanja ometanja ljepljivih svojstava transdermalnog flastera, na površinu kože na koju će se primijeniti lijek ne smije se nanositi krema, losion ili puder.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Toplinski zatvorene vrećice izrađene su od papira/aluminija/akrilonitril-metakrilat kopolimer laminata. Jedna vrećica sadrži jedan transdermalni flaster.

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 7, 30, 60 i 90 vrećica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Iskorišteni transdermalni flaster treba presaviti na pola, pri čemu ljepljiva strana treba biti okrenuta prema unutra, te staviti u originalnu vrećicu i sigurno ukloniti izvan dohvata i pogleda djece. Sve iskorištene ili neiskorištene transdermalne flastere valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

U trenutku izdavanja odobrenja za ovaj lijek podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti nije potrebno. Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti podnijeti ako je lijek uvršten u referentni popis datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjere sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rekovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da, nakon razgovora i usuglašavanja s nacionalnim nadležnim tijelom u svakoj državi članici u kojoj se Rivastigmin 3M Health Care Ltd. nalazi na tržištu, pri stavljanju i nakon stavljanja u promet transdermalnog flastera, svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati Rivastigmin 3M Health Care Ltd. imaju informacijski paket koji sadrži sljedeće elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Karticu s podsjetnikom za bolesnika
- Upute o davanju kartice s podsjetnikom za bolesnika bolesnicima i njegovateljima

Kartica s podsjetnikom za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Skinite stari flaster prije nego što stavite JEDAN novi flaster.
- Samo jedan flaster dnevno.
- Ne režite flastere na komadiće.
- Držite flaster dlanom pritisnut na mjestu najmanje 30 sekundi.
- Upute za korištenje kartice s podsjetnikom za bilježenje postavljanja i uklanjanja flastera.

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet

A. OZNAČAVANJE

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

1 transdermalni flaster površine 4,15 cm² sadrži 7,17 mg rivastigmina i oslobada 4,6 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži poliester, etilvinilacetat, ljepilo od akrilatnog kopolimera i izopropil miristat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 transdermalnih flastera
30 transdermalnih flastera
60 transdermalnih flastera
90 transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku
Primjena kroz kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRATČELOVOM PISMU

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

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin
Primjena kroz kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 transdermalni flaster po vrećici

6. DRUGO

Primijeniti jedan flaster dnevno. Ukloniti prethodni flaster prije postavljanja JEDNOG novog flastera.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

1 transdermalni flaster površine 8,3 cm² sadrži 14,33 mg rivastigmina i oslobada 9,5 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži poliester, etilvinilacetat, ljepilo od akrilatnog kopolimera i izopropil miristat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 transdermalnih flastera
30 transdermalnih flastera
60 transdermalnih flastera
90 transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku
Primjena kroz kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin
Primjena kroz kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 transdermalni flaster po vrećici

6. DRUGO

Primijeniti jedan flaster dnevno. Ukloniti prethodni flaster prije postavljanja JEDNOG novog flastera.

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rivastigmin 3M Health Care Ltd. i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
3. Kako primjenjivati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rivastigmin 3M Health Care Ltd. i za što se koristi

Djelatna tvar Rivastigmina 3M Health Care Ltd. je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom, određene živčane stanice u mozgu odumiru, što ima za posljedicu nisku koncentraciju neurotransmitera acetilkolina (tvari koja omogućuje živčanim stanicama da međusobno komuniciraju). Rivastigmin djeluje tako da blokira enzime koji razgrađuju acetilkolin: acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokiranjem tih enzima Rivastigmin 3M Health Care Ltd. omogućava povećavanje koncentracije acetilkolina u mozgu te tako pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti.

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se primjenjuje u liječenju poremećaja pamćenja u odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom demencijom, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualne sposobnosti i ponašanje.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Nemojte primjenjivati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- Ako ste alergični na rivastigmin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste ikada imali alergijsku reakciju na sličnu vrstu lijeka (derivate karbamata).
- ako imate kožnu reakciju koja se širi izvan područja pokrivenog flasterom, ako postoji intenzivnija lokalna reakcija (poput mjehurića, pojačane upale kože, oticanja) te ako se one ne povuku unutar 48 sati od uklanjanja transdermalnog flastera.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i ne koristite Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalne flastere.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Rivastigmin 3M Health Care Ltd.:

- ako imate ili ste imali nepravilne otkucaje srca.

- ako imate ili ste imali aktivni čir želuca.
- ako imate ili ste imali otežano mokrenje.
- ako imate ili ste imali napadaje.
- ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih puteva.
- ako imate drhtavicu.
- ako imate malu tjelesnu težinu.
- ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanje i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.
- ako imate oštećenu funkciju jetre.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok primjenjujete ovaj lijek.

Ako nekoliko dana niste stavljali flaster, sljedeći flaster nemojte stavljati dok se ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata

Nema relevantne primjene Rivastigmina 3M Health Care Ltd. u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

Drugi lijekovi i Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. može utjecati na antikolinergičke lijekove (lijekovi koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu (npr. diciklomin), za liječenje Parkinsonove bolesti (npr. amantadin) ili za sprječavanje putne mučnine (npr. difenhidramin, skopolamin ili meklizin).

Ako se, tijekom primjene Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnih flastera, morate podvrgnuti operaciji obavijestite svog liječnika da ih koristite jer oni mogu tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako ste trudni, potrebno je ocijeniti koristi od uporabe Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnih flastera u usporedbi s mogućim učincima na Vaše nerođeno dijete. Rivastigmin 3M Health Care Ltd. treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako njegova primjena nije doista nužna.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalnim flasterima.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima. Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flasteri mogu uzrokovati nesvjesticu ili jaku smetenost. Ako se osjećate slabo ili smeteno nemojte upravljati vozilima i strojevima niti izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

3. Kako primjenjivati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi i kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni

VAŽNO:

- **Uklonite prethodni flaster prije stavljanja JEDNOG novog flastera.**
- **Samo jedan flaster dnevno.**
- **Ne režite flaster na komadiće.**

- **Dlanom pritisnite flaster čvrsto na mjesto i držite tako najmanje 30 sekundi.**

Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koji je Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flaster najprikladniji za Vas.

- Liječenje obično počinje Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Preporučena dnevna doza je Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h. Ako se dobro podnosi, liječnik može razmotriti povećavanje doze na 13,3 mg/24 h (3M Health Care Ltd. trenutno nije u mogućnosti ponuditi ovu visku dozu, no ona može biti dostupna od drugih nositelja odobrenja).
- Smije se primijeniti samo jedan Rivastigmin 3M Health Care Ltd. flaster koji je potrebno zamijeniti novim flasterom nakon 24 sata.

Tijekom liječenja liječnik Vam može prilagoditi dozu prema Vašim individualnim potrebama.

Ako niste stavljali flaster tri dana, prije nego što stavite sljedeći flaster posavjetujte se sa svojim liječnikom. Liječenje transdermalnim flasterom može se nastaviti s istom dozom ako liječenje nije bilo prekinuto dulje od tri dana. U suprotnom, liječnik će ponovno započeti Vaše liječenje Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

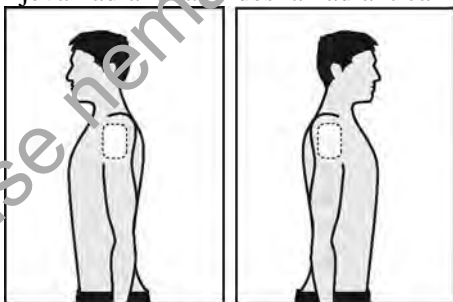
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se može koristiti uz hranu, piće i alkohol.

Gdje treba postaviti Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flaster

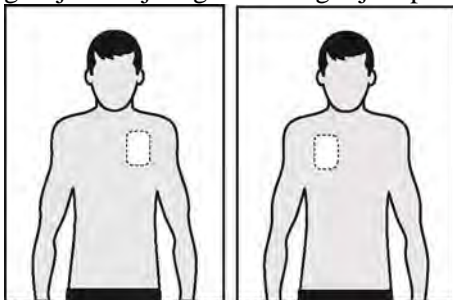
- Prije postavljanja flastera provjerite da Vam je koža čista, suha i bez dlaka, bez pudera, ulja, hidratantne kreme ili losiona koji mogu spriječiti pravilno lijepljenje flastera za kožu, bez posjekotina, osipa i/ili nadražaja.
- **Pažljivo uklonite postojeći flaster (ako ga imate) prije stavljanja novoga.** Više flastera zalijepljenih na Vašem tijelu moglo bi Vas izložiti prevelikoj količini ovog lijeka, što potencijalno može biti opasno.
- Stavite **JEDAN** flaster na dan na **SAMO JEDNO** od mogućih mjesta prikazanih na dijagramima u nastavku:

Svaka 24 sata uklonite prethodni flaster prije nego što stavite JEDAN novi flaster na SAMO JEDNO od sljedećih mogućih mjesta.

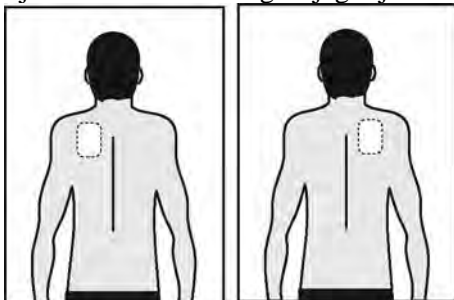
- lijeva nadlaktica ili desna nadlaktica



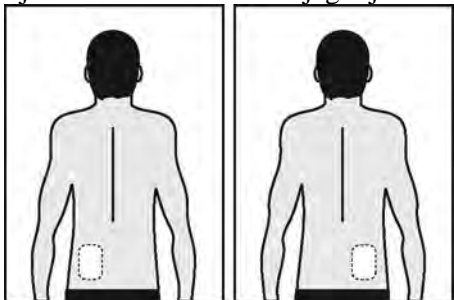
- gornji dio lijevog ili desnog dijela prsnog koša (izbjegavati dojke)



- lijeva **ili** desna strana gornjeg dijela leđa



- lijeva **ili** desna strana donjeg dijela leđa



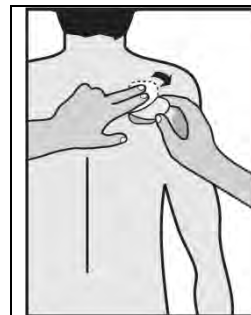
Kada zamjenjujete flaster morate ukloniti flaster od prethodnog dana prije nego što stavite novi, svaki put na drugo mjesto na koži (primjerice, jedan dan na desnu stranu tijela, zatim na lijevu stranu sljedeći dan, te jedan dan na gornji dio tijela, pa na donji dio tijela drugi dan). Nemojte stavljati novi flaster na isto mjesto na koži unutar 14 dana.

Kako staviti Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flaster

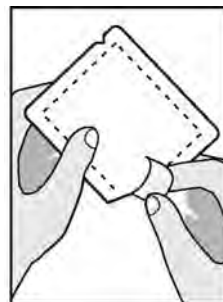
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. flasteri su prozirni do zamućeni, plastični flasteri koji se lijepe na kožu. Svaki je flaster zapakiran u vrećicu koja ga štiti do trenutka kada ste spremni postaviti ga. Ne otvarajte vrećicu i ne vadite flaster sve do trenutka primjene.

Pažljivo skinite postojeći flaster prije nego što postavite novi.

Za bolesnike koji po prvi put počinju liječenje i za bolesnike koji ponovno počinju primjerj vani Rivastigmin 3M Health Care Ltd. nakon prekida liječenja počnite od druge slike.



- Svaki je flaster zapakiran u vlastitu zaštitnu vrećicu. Vrećicu otvorite tek kada ste spremni postaviti flaster. Otvorite vrećicu gdje je naznačeno i izvadite flaster iz vrećice. Vrećica se može otvoriti na dva mjesta.



- Zaštitna folija pokriva ljepljivu stranu flastera. Povucite jednu stranu zaštitne folije i ne dodirujte prstima ljepljivi dio flastera.



- Stavite ljepljivu stranu flastera na gornji ili donji dio leđa, nadlakticu ili prsa i zatim povucite drugi dio zaštitne folije.



- Zatim dlanom čvrsto pritisnite flaster najmanje 30 sekundi kako biste bili sigurni da su se rubovi dobro zalijepili.



Ako će Vam to pomoći, možete na flaster napisati, primjerice, dan u tjednu tankom kemijskom olovkom.

Flaster je potrebno stalno nositi dok nije vrijeme da ga zamijenite novim. Možda ćete htjeti isprobati neka druga mjesta za stavljanje novog flastera, kako biste našli ona koja su Vam najugodnija i na kojima odjeća neće trljati flaster.

Kako skinuti Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flaster

Lagano povucite jedan kraj flastera kako biste ga polako skinuli s kože. Ako Vam je na koži ostalo nešto ljepila, lagano natopite površinu toplom vodom i blagim sapunom ili ga skinite uljem za bebe. Alkohol i druge otapajuće tekućine (skidač laka za nokte ili druga otapala) ne smiju se koristiti.

Operite ruke sapunom i vodom nakon što ste skinuli flaster. U slučaju kontakta s očima ili ako Vam se oči zacrvene nakon rukovanja flasterom, odmah ih isperite s puno vode i zatražite savjet liječnika ako se simptomi ne povuku.

Možete li nositi Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flaster dok se kupate, plivate ili boravite na suncu?

- Kupanje, plivanje ili tuširanje ne bi trebalo utjecati na flaster. Pazite da se flaster ne odlijepi tijekom tih aktivnosti.
- Ne izlažite flaster vanjskim izvorima topline (npr. prekomjernoj sunčevoj svjetlosti, sauni, solariju) tijekom duljih vremenskih razdoblja.

Što učiniti ako se flaster odlijepi

Ako se flaster odlijepi, stavite novi do kraja dana te ga zamijenite u uobičajeno vrijeme drugi dan.

Kada i koliko dugo koristiti Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalni flaster

- Da biste imali koristi od liječenja trebate stavljati novi flaster svaki dan, po mogućnosti u isto doba dana.

- Potrebno je primijeniti samo jedan Rivastigmin 3M Health Care Ltd. flaster koji ćete zamijeniti novim flasterom nakon 24 sata.

Ako primijenite više Rivastigmina 3M Health Care Ltd. nego što ste trebali

Ako ste zabunom stavili više od jednog flastera, skinite sve flastere sa svoje kože i obavijestite liječnika da ste slučajno stavili više od jednog flastera. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno primijenili previše Rivastigmina 3M Health Care Ltd. su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

Ako ste zaboravili primijeniti Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Ako ustanovite da ste zaboravili staviti flaster, odmah ga stavite. Sljedeći flaster možete staviti sljedeći dan u uobičajeno vrijeme. Nemojte staviti dva flastera kako biste nadoknadili propušteni.

Ako prestanete primjenjivati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako prestanete koristiti flaster.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete primjenjivati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

Odmah skinite flaster i obavijestite Vašeg liječnika, ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava koje mogu postati ozbiljne:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Gubitak apetita
- Osjećaj omaglice
- Osjećaj nemira ili pospanosti
- Inkontinencija mokraće (nemogućnost zadržavanja mokraće)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca
- Prizivanje stvari kojih zapravo nema (halucinacije)
- Čir na želucu
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)
- Agresija

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- Nehotično padanje

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 ljudi)

- Ukočenost ruku ili nogu
- Drhtanje ruku

Nepoznato (učestalost nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Alergijska reakcija na mjestu primjene flastera, kao što su mjehurići ili upala kože
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti – kao što su nevoljno drhtanje, ukočenost i poteškoće pri kretanju
- Upala gušterače – znakovi uključuju ozbiljnu bol u gornjem dijelu trbuha, često praćenu mučninom ili povraćanjem

- Brzi ili neujednačeni otkucaji srca
- Visoki krvni tlak
- Napadaji
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjiva mučnina, povraćanje, umor i gubitak apetita)
- Promijenjene vrijednosti na pretragama koje pokazuju koliko dobro radi jetra
- Osjećaj nemira

Odmah skinite flaster i obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava.

Ostale nuspojave zabilježene uz primjenu Rivastigmin 3M Health Care Ltd. kapsula ili oralne otopine, a koje se mogu pojaviti s flasterima:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Prekomjerno stvaranje sline
- Gubitak apetita
- Osjećaj nemira
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje ili osjećaj zbunjenosti
- Pojačano znojenje

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Nepravilan srčani ritam (npr. ubrzan rad srca)
- Poteškoće sa snom
- Slučajni padovi

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- Napadaji
- Čir u crijevima
- Bol u prsima – može biti uzrokovan stezanjem srca

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 ljudi)

- Visoki krvni tlak
- Upala gušterače – znakovi uključuju jaku bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Krvarenje u crijevu – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- U nekih je bolesnika koji su imali izrazitu mučninu došlo do pucanja cijevi koja povezuje Vaša usta sa želucem (jednjak)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza Rok valjanosti/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne koristiti ovaj lijek ako je flaster oštećen ili ima znakove otvaranja.
- Nakon što skinete flaster presavinite ga na pola tako da su ljepljive strane okrenute prema unutra i pritisnite ih jednu o drugu. Vratite iskorišteni flaster u vrećicu i odložite ga tako da mu djeca nemaju pristup. Ne dodirujte oči prstima i operite ruke sapunom i vodom nakon uklanjanja flastera. Ako se u Vašoj zajednici spaljuje kućno smeće, flaster možete baciti u

kućno smeće. U suprotnom vratite iskorištene flastere u ljekarnu, po mogućnosti u originalnom pakiranju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere će pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rivastigmin 3M Health Care Ltd. sadrži

- Djelatna tvar je rivastigmin.
 - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni flasteri: Jedan flaster koji oslobađa 4,6 mg rivastigmina tijekom 24 sata ima površinu 4,15 cm² i sadrži 7,17 mg rivastigmina.
 - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni flasteri: Jedan flaster koji oslobađa 9,5 mg rivastigmina tijekom 24 sata ima površinu 8,3 cm² i sadrži 14,53 mg rivastigmina.
- Drugi sastojci su poliester, etilvinilacetat, ljepilo od akrilatnog kopolimera i izopropil miristat.

Kako Rivastigmin 3M Health Care Ltd. izgleda i sadržaj pakiranja

Flasteri su pravokutnog oblika, zaobljenih kuteva, približnih dimenzija 2,5 cm s 1,8 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni flaster) ili 3,5 cm s 2,6 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni flaster).

Jedan transdermalni flaster sastoji se od tri sloja: potpornog sloja, ljepljivog sloja koji sadrži lijek i prozirne zaštitne folije koja se može skinuti. Potporni sloj je proziran do zamućen s oznakom „R5“ (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni flaster) ili „R10“ (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni flaster).

Jedan transdermalni flaster zatvoren je u jednu vrećicu. Transdermalni flasteri dostupni su u pakiranjima koja sadrže 7, 30, 60 i 90 vrećica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Enestia
Klöcknerstr. 1
3930 Hamont-Achel
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek više nema odobrenje za stavljanje u promet