I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden transzdermális tapasz 4,6 mg rivasztigmint ad le 24 óra alatt. A 4,15 cm^2-es transzdermális tapasz 7,17 mg rivasztigmint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Transzdermális tapasz

Megközelítőleg 2,5 cm × 1,8 cm méretű, négyszögletes tapasz, lekerekített sarkokkal. Valamennyi tapasz eltávolítható, átlátszó, két részre vágott, levehető védőfóliából, a gyógyszert tartalmazó tapadó rétegből (úgynevezett DIA mátrix) és a hátlapból áll. A hátlap átlátszó vagy átlátszó, rajta ismétlődő „R5” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe- vagy közepesen súlyos Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés elrendelését és felügyeletét az Alzheimer-típusú demencia diagnózisának felállításában és terápiájában jártas orvosnak kell végeznie. A diagnózist a mindenkori irányelvek alapján kell megállapítani. Minden egyéb, demenciában szenvedő betegnél megindított kezeléshez hasonlóan a rivasztigmin–terápia is csak akkor kezdhető el, ha rendelkezésre áll egy olyan gondozó személy, aki rendszeresen felügyeli és ellenőrzi a kezelést.

Adagolás

Transzdermális tapaszok	**A rivasztigmin *in vivo* felszabaduló mennyisége 24 óra alatt**
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra	4,6 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra	9,5 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 óra*	13,3 mg

*A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz jelenleg nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, de ez a hatáserősség hozzáférhető más forgalmazók készítményeként.

Kezdő dózis
A kezelést a 4,6 mg/24 óra hatáserősségű tapasszal kell kezdeni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Fenntartó adag
Amennyiben a kezelőorvos megítélése szerint a beteg a kezelést jól tolerálja, minimum négyhetes kezelést követően a 4,6 mg/24 óra adagot a 9,5 mg/24 óra napi ajánlott hatásos dózisra kell emelni, és addig kell folyamatosan adni, amíg az továbbra is terápiás előnyt nyújt a betegnek.

Dózisemelés
Az ajánlott napi hatásos dózis 9,5 mg/24 óra, mellyel a kezelés addig kell folytatni, amíg az továbbra is terápiás előnyt nyújt a betegnek. Amennyiben a beteg a jól tolerálja a 9,5 mg/24 óra tapasszal minimum hat hónapig végzett kezelést, a kezelőorvos megfontolhatja a dózis 13,3 mg/24 óra adagra emelését azoknál a betegeknél, akiknél az ajánlott napi 9,5 mg/24 óra hatásos dózis alkalmazásának ideje alatt (az orvos megítélése alapján) a kognitív funkciók jelentős romlása (pl. az MMSE - Mini-Mental State Examination – a mentális állapot rövid felmérésére szolgáló vizsgálat eredményeinek csökkenése), és/vagy funkcionális hanyatlás következett be (lásd 5.1 pont).

A rivasztigmin klinikai előnyét rendszeresen felül kell vizsgálni. A kezelés abbahagyását is mérlegelni kell, ha az optimális dózis mellett nincs többé bizonyíték a terápiás hatásra.

Emésztőrendszeri mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést átmenetileg meg kell szakítani ezen mellékhatások megszűnéséig. A transzdermális tapasszal végzett terápiát a korábbi dózissal lehet folytatni, ha a kezelést három napnál nem hosszabb ideig függesztették fel. Egyéb esetekben a kezelést a 4,6 mg/24 órás tapasszal kell újraindítani.

Kapszuláról vagy belsőleges oldatról transzdermális tapaszra történő átállítás
Mivel a *per os* és a transzdermálisan alkalmazott rivasztigmin expozíciója hasonló (lásd 5.2 pont), a rivasztigmin kapszulával vagy belsőleges oldattal kezelt betegek az alábbiak szerint állíthatók át Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszra:
- A napi 3 mg rivasztigmin *per os* dózist szedő betegek a 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át.
- A napi 6 mg rivasztigmin *per os* dózist szedő betegek a 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át.
- A stabilan beállított és jól tolerált, napi 9 mg-os *per os* dózist szedő betegek a 9,5 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át. Amennyiben a napi 9 mg-os dózist még nem állították be stabilan és a beteg nem jól tolerálja, a 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra való áttérés javasolt.
- A napi 12 mg rivasztigmin *per os* dózist szedő betegek a 9,5 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át.

A 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra történő átállást követően - amennyiben minimum 4 hét elteltével a beteg a kezelést jól tolerálja – a dózist 4,6 mg/24 óráról az ajánlott, hatásos dózisra, 9,5 mg/24 órára javasolt emelni.

Az első transzdermális tapaszt az utolsó *per os* dózis bevételét követő napon ajánlott felhelyezni.

Különleges betegcsoportok
- Gyermekek: A Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-nak gyermekeknél Alzheimer-kór javallata esetén nincs releváns alkalmazása.
- 50 kg alatti testtömegű betegek: Fokozott óvatossággal kell eljárni a 9,5 mg/24 óránál nagyobb ajánlott hatásos dózis beállítása során az 50 kg alatti testtömegű betegeknél (lásd 4.4 pont). Ők több mellékhatást tapasztalhatnak, és nagyobb lehet a valószínűsége annak, hogy kezelésüket meg kell szakítani a mellékhatások miatt.
- Májkárosodás: Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózismódosítás. Az ebben a betegcsoportban a *per os* gyógyszerformáknál tapasztalt megnövekedett expozíció miatt azonban a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel a klinikailag jelentős mértékű májkárosodás esetén több mellékhatás jelentkezhet. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.4 és 5.2 pont).
- Vesekárosodás: Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózismódosítás. Az ebben a betegcsoportban a *per os* gyógyszerformáknál tapasztalt fokozott expozíció miatt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

azonban a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel klinikailag jelentős mértékű vesekárosodás esetén több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja
A transzdermális tapaszt naponta egyszer kell felhelyezni, tiszta, száraz, szőrtelen, ép, egészséges bőrfelületre, a hát felső vagy alsó részén, a felkaron vagy a mellkason, olyan területre, amelyet a szűk ruházat nem dörzsöl. A transzdermális tapaszt nem javasolt a combra vagy a hasra ragasztani, mivel az ezeken a területeken alkalmazott transzdermális tapaszoknál a rivasztigmin biohasznosulásának csökkenését figyelték meg.

A transzdermális tapaszt nem szabad vörös, irritált vagy sérült bőrfelületen alkalmazni. A bőrirritáció lehetséges kockázatának csökkentése érdekében el kell kerülni, hogy 14 napon belül pontosan ugyanarra a bőrterületre kerüljön a tapasz.

A betegeknek és gondozóiknak részletesen el kell magyarázni az alkalmazással kapcsolatos fontos utasításokat:
- Az új felhelyezése előtt az előző napi tapaszt minden nap el kell távolítani (lásd 4.9 pont).
- A tapaszt 24 óra elteltével egy újra kell kicserélni. Egyszerre csak egy tapaszt szabad viselni (lásd 4.9 pont).
- A tapaszt a tenyérrel legalább 30 másodpercig erősen a bőrhöz kell nyomni, amíg a szélei jól odatapadnak.
- Ha a tapasz leesik, a nap hátralevő részére egy újat kell felhelyezni, majd azt másnap a szokásossal azonos időben le kell cserélni.
- A tapasz a mindennapi helyzetekben is használható, beleértve a fürdést és a meleg időjárást is.
- A tapaszt nem szabad semmilyen külső hőforrás (pl. túlzott napsugárzás, szauna, szolárium) hatásának hosszú ideig kitenni.
- A tapaszt nem szabad darabokra vágni!

4.3 Ellenjavallatok

A gyógyszer alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik igazoltan túlérzékenyek a készítmény hatóanyagával, a rivasztigminnel, más karbamát-származékokkal, illetve a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben.

Allergiás kontakt dermatitisre mű reakciók az anamnézisben, melyek rivasztigmin tapasz alkalmazásakor jelentkeztek az alkalmazás helyén (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mellékhatások incidenciája és súlyossága általában az adag emelésével növekszik, különösen dózismódosításkor. Ha a kezelés három napnál hosszabb időre megszakad, azt a 4,6 mg/24 órás tapasszal kell újraindítani.

A gyógyszer túladagoláshoz vezető helytelen alkalmazás és adagolási hibák
A gyógyszer helytelen alkalmazása és a rivasztigmin transzdermális tapasz adagolási hibái súlyos mellékhatásokat eredményeztek, az esetek egy részében hospitalizációt tettek szükségessé, és ritkán halálhoz vezettek (lásd 4.9 pont). A helytelen gyógyszeralkalmazás és adagolási hiba a legtöbb esetben azt jelentette, hogy a régi tapasz nem távolították el, amikor egy újat tettek fel, így több tapaszt alkalmaztak egyszerre. A betegeknek és gondozóiknak részletesden el kell magyarázni a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz alkalmazásával kapcsolatos fontos utasításokat (lásd 4.2 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek
Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, mint pl. a hányinger, hányás és hasmenés dózisfüggők, és a terápia kezdetén és/vagy a dózis növelésekor fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). Ezek a mellékhatások gyakrabban fordulnak elő nőknél. A gyorsan felismert és kezelésben részesített, tartós hányás vagy

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

hasmenés miatti dehydratio jeleit vagy tüneteit mutató betegek állapotát intravénás folyadékkal, továbbá a dózis azonnali csökkentésével vagy a gyógyszer elhagyásával lehet normalizálni. A dehydratio súlyos következményekkel járhat.

Fogyás
Az Alzheimer-kórban szenvedő betegek kolinészteráz-gátlók – beleértve a rivasztigmint is – szedése alatt veszíthetnek testtömegükből. A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasszal folytatott kezelés ideje alatt a beteg testtömegét folyamatosan ellenőrizni kell.

Egyéb mellékhatások
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz felírásakor kellő körültekintés szükséges:
- a sick sinus szindrómában vagy ingerületvezetési zavarban (sino-atrialis blokk, atrio-ventricularis blokk) szenvedő betegek esetében (lásd 4.8 pont);
- az aktív gyomor- vagy nyombélfekélyes, illetve ezen a betegségre hajlamos betegeknél, mivel a rivasztigmin fokozhatja a gyomorsav-szekréciót (lásd 4.8 pont);
- a húgyúti elzáródásra és görcsökre hajlamos betegeknél, mivel a kolinomimetikumok előidézhetik vagy súlyosbíthatják ezeket a kórképeket;
- amennyiben a beteg anamnézisében asztma vagy obstructiv tüdőbetegség szerepel.

Az alkalmazás helyén jelentkező bőrreakciók
A rivasztigmin tapasz használatakor az alkalmazása helyén bőrreakciók jelentkezhetnek, amelyek intenzitása rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos. A betegeket és gondozóikat ennek megfelelően kell tájékoztatni.

Önmagukban ezek a reakciók nem jeleznek szenzitizációt. Ugyanakkor a rivasztigmin tapasz alkalmazása allergiás kontakt dermatitishez vezethet.

Allergiás kontakt dermatitisre kell gyanakodni, ha az alkalmazás helyén jelentkező reakciók a tapasz méretén túl terjednek, ha intenzívebb helyi reakcióra utaló bizonyítékok igazolhatók (pl. fokozódó erythema, oedema, papulák, vesiculák), valamint ha a tünetek a tapasz eltávolítását követő 48 órán belül nem javulnak jelentős mértékben. Ezekben az esetekben a kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a tapasz alkalmazásának helyén rivasztigminnel szembeni allergiás kontakt dermatitisre utaló reakciók alakulnak ki, és akiknél továbbra is szükséges a rivasztigmin-kezelés, egy negatív allergia vizsgálat után csak *per os* rivasztigminre szabad átállítani, szoros orvosi felügyelet mellett. Előfordulhat, hogy a rivasztigmin tapasz expozíció következtében a rivasztigminre szenzitizálódott betegek egy része semmilyen formában nem képes szedni a rivasztigmint.

A forgalomba hozatalt követően, ritkán olyan betegekről érkeztek jelentések, akiknél rivasztigmin alkalmazásakor disszeminált túlérzékenységi bőrreakciókat észleltek, tekintet nélkül az alkalmazás módjára (*per os*, transzdermális). Ezekben az esetekben a kezelést abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Egyéb figyelmeztetések és óvintézkedések

A rivasztigmin súlyosbíthat vagy előidézhet extrapyramidalis tüneteket.

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz felhelyezése közben kerülendő a szem megérintése (lásd 5.3 pont). A tapasz eltávolítása után szappannal és vízzel kezet kell mosni. Amennyiben a beteg hozzáér a szeméhez vagy ha a tapasz felhelyezését követően a szemek kivörösödnek, bő vízzel azonnal ki kell mosni azokat, és ha a tünetek nem szűnnek meg, orvosi segítséget kell kérni.

Különleges betegcsoportok
- az 50 kg alatti testtömegű betegeknél több mellékhatás tapasztalható, és nagyobb a valószínűsége annak, hogy meg kell szakítani kezelésüket a mellékhatások miatt (lásd 4.2 pont). Ezeknél a betegeknél óvatos titrálásra és a mellékhatások (pl. nagyfokú hányinger vagy hányás)

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

monitorozására van szükség, valamint - ha ilyen mellékhatások kialakulnak – mérlegelni kell a fenntartó dózis 4,6 mg/24 óra transzdermális tapaszra történő csökkentését.

- Májkárosodás: Klinikailag jelentős mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél mind kezdő, mind **maximális** dózisként a 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz alkalmazását kell megfontolni.
- Vesekárosodás: Klinikailag jelentős mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél mind kezdő, mind maximális dózisként a 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz alkalmazását kell megfontolni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasszal nem végeztek specifikus interakciós vizsgálatokat.

Kolinészteráz-gátlóként a rivasztigmin erősítheti az anaesthesia során alkalmazott szukcinilkolin-típusú izomrelaxánsok hatását. Óvatosság ajánlott az anesztetikumok kiválasztása során. Szükség esetén mérlegelendő a lehetséges dózismódosítás vagy a kezelés átmeneti felfüggesztése.

Farmakodinámiás hatásait figyelembe véve a rivasztigmin nem adható egyidejűleg más kolinomimetikus hatóanyagokkal, továbbá zavarhatja az antikolinerg gyógyszerek hatását.

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatok során nem észleltek farmakokinetikai interakciót a rivasztigmin és digoxin, warfarin, diazepam vagy fluoxetin között. A warfarin indukálta protrombinidő növekedést rivasztigmin adása nem befolyásolja. Ugyancsak nem észleltek nemkívánatos hatást a szív ingerületvezetésében digoxin és rivasztigmin együttadása során.

A rivasztigmin és a gyakran alkalmazott gyógyszerek, mint pl. antacidumok, antiemetikumok, antidiabetikumok, centrális hatású vérnyomáscsökkentők, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, inotrop szerek, angina-elleni szerek, nem szteroid gyulladásgátlók, ösztrogének, fájdalomcsillapítók, benzodiazepinek és antihisztaminok egyidejű alkalmazásakor nem változott a rivasztigmin farmakokinetikája, illetve nem nőtt a klinikailag releváns nemkívánatos hatások kockázata.

Metabolizmusa alapján valószínűtlen a más gyógyszerekkel történő metabolikus kölcsönhatás kialakulása, bár a rivasztigmin gátolhatja egyéb hatóanyagok butirilkolin-észteráz mediálta metabolizmusát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Nincsenek terhesség alatti expozícióra vonatkozó klinikai adatok. Patkányokon végzett peri/postnatalis vizsgálatokban meghosszabbodott gestatiós időt figyeltek meg. A rivasztigmint a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás
Állatokban a rivasztigmin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a rivasztigmin kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Ezért a rivasztigmint szedő nők nem szoptathatnak.

Termékenység
Patkányoknál és nyulaknál - az anyára nézve toxikus dózisokat kivéve – nem észleltek a fertilitásra és az embryofoetalis fejlődésre gyakorolt káros hatásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alzheimer-kór fokozatosan csökkentheti a gépjárművezetéshez, illetve veszélyeztetheti a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezen kívül a rivasztigmin ájulást vagy delíriumot okozhat. Ennek következményeként a rivasztigmin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezért a rivasztigminnel kezelt, demenciában szenvedő betegek esetében a kezelőorvosnak kell rendszeresen ellenőriznie, hogy a beteg továbbra is képes-e gépjárművet vezetni vagy bonyolultabb gépeket kezelni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az alkalmazás helyén jelentkező bőrreakciók (rendszerint az alkalmazás helyén jelentkező enyhe - közepesen súlyos erythema) a rivasztigmin transzdermális tapasz használata mellett megfigyelt leggyakoribb mellékhatások. A következő leggyakoribb mellékhatások gastrointestinalis jellegűek, beleértve ebbe a hányingert és a hányást is.

Az 1. táblázatban a mellékhatások MedDRA szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100-< 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000-< 1/100); ritka (≥ 1/10 000-< 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az 1. táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja, amelyeket randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos, 24-48 hetes időtartamú klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően nyert adatok alapján jelentettek. A vizsgálatokat 854, Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg bevonásával, rivasztigmin transzdermális tapasszal végezték.

1. táblázat

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori	Húgyúti fertőzések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Étvágytalanság, csökkent étvágy
Nem gyakori	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Szorongás, depresszió, delírium, izgatottság
Nem gyakori	Agresszió
Nem ismert	Hallucináció, nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás, ájulás, szédülés
Nem gyakori	Pszichomotoros hiperaktivitás
Nagyon ritka	Extrapyramidalis tünetek
Nem ismert	Parkinson-kór romlása, görcsroham
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	Bradycardia
Nem ismert	Atrioventricularis blokk, pitvarfibrilláció, tachycardia, sick sinus szindróma
Érbetegségek és tünetek	
Nem ismert	Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger, hányás, hasmenés, dyspepsia, hasfájás
Nem gyakori	Gyomorfekély
Nem ismert	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis, emelkedett májfunkciós tesztek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Kiütés
Nem ismert	Pruritus, erythema, urticaria, hólyagok, allergiás dermatitis, disszeminált cutan túlérzékenységi reakciók
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Vizelet inkontinencia

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Az alkalmazás helyén fellépő bőrreakciók (pl. bőrpír, viszketés, oedema, dermatitis, irritáció), astheniás állapotok (pl. levertség, asthenia), láz, testtömegvesztés.
Ritka	Elesés

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Amikor a fent említett placebo-kontrollos vizsgálatban 13,3 mg/24 óra dózisnál nagyobb adagokat alkalmaztak, gyakrabban figyeltek meg álmatlanságot és szívelégtelenséget, mint a 13,3 mg/24 óra adag vagy a placebo alkalmazása mellett, ami dózisfüggő hatásra utal. Ugyanakkor ezek a mellékhatások nem fordultak elő nagyobb gyakorisággal a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasszal kezelt csoportban, mint a placebo mellett.

Az alábbi mellékhatásokat csak a rivasztigmins kapszula és belsőleges oldat mellett figyelték meg, a rivasztigmin transzdermális tapaszokkal végzett klinikai vizsgálatokban nem: aluszékonyság, rossz közérzet, tremor, zavartság, fokozott verítékezés (gyakori); nyombélfekélyek, angina pectoris (ritka); gastrointestinalis vérzések (nagyon ritka); és néhány esetben nyelőcső rupturával társult súlyos hányás (a gyakoriság nem ismert).

Bőrirritáció

Egy 24 hetes kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban a bőrreakciókat minden vizit alkalmával egy olyan bőrirritációs skálával mérték, amely az erythema, oedema, hámlás, berepedések, viszketés és fájdalom-/csípő-/égető érzés mértékét értékelte az alkalmazás helyén. A leggyakrabban megfigyelt tünet az erythema volt, amely a betegek döntő többségénél 24 órán belül megszűnt. A 24 hetes kettős-vak vizsgálatban a leggyakrabban megfigyelt tünetek (a bőrirritációt értékelő skálával mérve) a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz alkalmazásakor a nagyon enyhe (21,8%), enyhe (12,5%) vagy közepes fokú (6,5%) erythema, illetve a nagyon enyhe (11,9%), enyhe (7,3%) vagy közepes fokú (5,0%) viszketés voltak. A rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz mellett leggyakrabban megfigyelt súlyos tünet a viszketés (1,7%) és az erythema (1,1%) volt. A bőrreakciók többsége az alkalmazás helyére korlátozódott és a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasszal kezelt csoportban csak a betegek 2,4%-ánál tette szükségessé a kezelés megszakítását.

Egy 48 hetes aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban a bőrirritációk eseteit a betegek vagy gondozóik által jelentett mellékhatásként gyűjtötték össze. A kettős-vak időszak első 24 hetében a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz és a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz mellett leggyakrabban jelentett bőrirritációs események sorrendben az alkalmazás helyén jelentkező erythema (5,7% vs. 4,6%) és az alkalmazás helyén jelentkező pruritus (3,6% vs. 2,8%) volt. A százalékos arányok idővel (> 24 hét) mind a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz, mind a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasszal kezelt terápiás csoportnál csökkentek, az alkalmazás helyén jelentkező erythema (0,8% vs. 1,6%) és az alkalmazás helyén jelentkező pruritus (0,4% vs. 1,2%) tekintetében. Az összesen 48 hetes kettős-vak terápiás fázis alatt az alkalmazás helyén jelentkező pruritus mindegyik terápiás csoport betegeinek 1,1%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához. Az alkalmazás helyén fellépő reakciók főként enyhék - közepesen súlyosak voltak, ezeket a betegek kevesebb, mint 2%-ánál értékelték súlyosnak.

Az ezek alatt az egyes vizsgálatok alatt jelentett bőrirritációs események arányának direkt összehasonlítása az alkalmazott adatgyűjtési módszerekben lévő különbség miatt nem végezhető el. 79

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.9 Túladagolás

Tünetek
Az orális rivasztigmin véletlen túladagolása a legtöbb esetben nem járt klinikai jelekkel vagy tünetekkel, és csaknem az összes érintett beteg folytatta a rivasztigmin-kezelést. Az észlelt tünetek magukba foglalták a hányingert, a hányást és a hasmenést, a hypertoniát, illetve a hallucinációkat. A kolinészteráz-gátlók szívfrekvenciára gyakorolt ismert vagotóniás hatása következtében bradycardia és/vagy syncope szintén előfordulhat. Egy esetben 46 mg orális rivasztigmin bevételére került sor, de konzervatív kezelés mellett a beteg állapota 24 órán belül teljesen rendeződött. Nem megfelelő alkalmazásból / adagolási hibából származó rivasztigmin transzdermális tapasz túladagolást (egyidőben több tapasz alkalmazása) jelentettek forgalomba hozatalt követő alkalmazáskor. A jelentett esetek közötti tipikus tünetek azonosak voltak azokhoz a túladagolási eseményekhez, melyeket a rivasztigmin orális gyógyszerformáinál tapasztaltak.

Kezelés
Mivel a rivasztigmin plazma-felezési ideje körülbelül 3,4 óra, és az acetilkolin-észteráz-gátló hatása kb. 9 órán keresztül tart, javasolt, hogy tünetmentes túladagolás esetén a beteg az összes rivasztigmin traszdermális tapaszt haladéktalanul távolítsa el és a következő 24 órában további traszdermális tapaszt ne alkalmazzon. Amennyiben a túladagolás súlyos hányingerrel és hányással jár együtt, megfontolandó antiemetikumok alkalmazása. Az egyéb mellékhatások kezelése szükség esetén tüneti lehet.

Súlyos túladagolásban atropin adható. Kezdő dózisként 0,03 mg/kg intravénás atropin-szulfát javasolt. A további adagokat a klinikai választól függően kell meghatározni. Szkopolamin alkalmazása antidotumként nem ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszichoanaleptikumok, antikolineszterázok, ATC kód: N06DA03

A rivasztigmin egy karbamát típusú acetil- és butirilkolinészterá-gátló, a feltevések szerint a funkcionálisan érintetlen kolinerg neuronokból felszabaduló acetilkolin lebomlás lassításával könnyíti meg a kolinerg neurotranszmissziót. Így Alzheimer-típusú demenciában a rivasztigminnek előnyös hatása lehet a kolinerg zavar okozta kognitív deficitekre.

A rivasztigmin kovalens kötéssel komplexet alkot célenzimjével, és ezáltal átmenetileg inaktiválja azt. Egészséges, fiatal emberekben az egyszeri 3 mg-os *per os* dózis a bevételt követő 1,5 órán belül, megközelítőleg 40%-kal csökkenti az acetilkolin-észteráz (AChE) aktivitását a cerebrospinalis folyadékban. Az enzim aktivitása kb. 9 órával a maximális hatás elérése után tér vissza az alapértékre. Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek esetében az orális rivasztigmin általi AChE-gátlás a liquorban dózisfüggő volt az eddig vizsgált legmagasabb, napi kétszer 6 mg-os dózisig. Tizennégy orálisan rivasztigminnel kezelt Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg esetében a butirilkolin-észteráz aktivitás gátlásának mértéke a cerebrospinalis folyadékban hasonló volt az AChE-aktivitás gátlásának mértékéhez.

Alzheimer-típusú demenciában végzett klinikai vizsgálatok
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. traszdermális tapasz hatásosságát Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél egy 24 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos alapvizsgálatban, és annak nyílt kiterjesztett fázisában, valamint egy 48 hetes, kettős vak, komparátor vizsgálatban mutatták ki.

24 hetes placebo-kontrollos vizsgálat
A placebo-kontrollos vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini-Mental State Examination – a mentális állapot rövid felmérésére szolgáló vizsgálat) pontszáma 10-20 közötti volt. A hatásosságot egymástól

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

független, domain-specifikus értékelő módszerekkel állapították meg, melyeket a 24 hetes kezelési időszak során rendszeres időközönként értékeltek. Ezek közé tartozott az ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale – Alzheimer-kór értékelési skála – kognitív alskála, a felismerés teljesítmény alapú mérése), az ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change – Alzheimer-kór együttműködési vizsgálat – a klinikus globális benyomása a változásról, amelyben a beteg ápolójának véleményét is figyelembe véve a kezelőorvos átfogóan értékeli a beteg állapotát), és az ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living - Alzheimer-kór együttműködési vizsgálat – a mindennapi élettel járó aktivitás, a beteg ápolójának értékelése a beteg napi aktivitásáról, ami magában foglalja a személyi higiénét, a táplálkozást, az öltözködést, a mindennapos házimunkákat, mint pl. a bevásárlást, a környezetben való tájékozódási képességet, a pénzügyekben való tájékozottságot is). A 2. táblázat összesíti e három értékelési eszközzel mért 24 hetes eredményeket.

2. táblázat

ITT-LOCF betegcsoport	**Rivasztigmin transzdermális tapasz 9,5 mg/24 óra N = 251**	**Rivasztigmin kapszula 12 mg/nap N = 256**	**Placebo N = 282**
ADAS-Cog			
	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Kiindulási átlag ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Átlagos változás a 24. héten ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-érték versus placebo	0,005*[1]	0,003*[1]	
ADCS-CGIC			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Mean score ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-value versus placebo	0,010*[2]	0,009*[2]	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Átlag pontszám ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Átlagos változás a 24. héten ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-érték versus placebo	0,013*[1]	0,039*[1]	

* p≤0,05 versus placebo
ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); LOCF: Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés)
[1]ANCOVA alapján (faktorok: kezelés és ország; kovariáns: kiindulási érték). Az ADAS-COG negatív változásai javulást jelentenek. Az ADCS-ADL pozitív változásai javulást jelentenek.
[2] A CMH-próba alapján (van Elteren-próba), ország szerint csoportosítva. ADCS-CGIC <4 pontszám javulást jelent.

A 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban klinikailag releváns választ adó betegek eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. A klinikailag releváns válasz előre meghatározott definíciója:
ADAS-Cog pontszám legalább 4 pontos javulása, nincs romlás az ADCS-CGIC terén és nincs romlás az ADCS-ADL-ben.

3. táblázat

	Klinikailag szignifikáns választ mutató betegek (%)		
ITT-LOCF betegcsoport	**Rivasztigmin transzdermális tapasz 9,5 mg/24 óra N = 251**	**Rivasztigmin kapszula 12 mg/nap N = 256**	**Placebo N = 282**
Az ADAS-Cog legalább 4 ponttal javul úgy, hogy az ADCS-CGIC és az	17,4	19,0	10,5

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

ADCS-ADL nem romlik p-érték versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

A kompartment modell eredményével összhangban a 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz által biztosított expozíció mértéke hasonló a 12 mg/nap orális adag által biztosítottal.

48 hetes, aktív komparátoros, kontrollos vizsgálat
Az aktív komparátorral végzett, kontrollos vizsgálatban résztvevő betegek kezdeti, kiindulási MMSE pontszáma 10-24 volt. A vizsgálatot úgy tervezték, hogy a 48 hetes, kettős-vak terápiás fázis alatt összehasonlítsa az olyan Alzheimer-kóros betegeknél a 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz és a 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz hatásosságát, akiknél egy kezdeti, 24-48 hetes, nyílt elrendezésű kezelési fázis után funkcionális és kognitív állapotromlás alakult ki a fenntartó adagként alkalmazott 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz mellett. A funkcionális állapot csökkenését a vizsgálatot végző értékelte, és a kognitív állapot romlását az előző kontrollvizsgálat óta az MMSE pontszámban bekövetkezett > 2 pontos csökkenéssel vagy a vizsgálat megkezdésétől számított > 3 pontos csökkenéssel definiálták. A hatásosságot ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale - Alzheimer-kór értékelési skála – kognitív alskála, a felismerés teljesítmény alapú mérése) és az ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, - Alzheimer-kór együttműködési vizsgálat – a mindennapi élettel járó aktivitás) skálákkal állapították meg, amelyek azokat a tevékenységeket értékelik, mint a pénzügyekkel kapcsolatos tevékenységek folytatása, az ételek elkészítése, a bevásárlás, a saját környezetben való tájékozódási képesség, valamint a felügyelet nélkül hagyhatóság képessége. A két értékelési módszer 48 hetes eredményei a 4. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

4. táblázat

Populáció/vizit		**Rivasztigmin 13,3 mg/24 óra N = 265**		**Rivasztigmin 9,5 mg/24 óra N = 271**		**Rivasztigmin 13,3 mg/24 óra**		**Rivasztigmin 9,5 mg/24 óra**
		n	**Átlag**	**n**	**Átlag**	**DLSM**	**95% CI**	**p-érték**
ADAS-Cog								
LOCF	Kiindulásk or	264	34,4	268	34,9			
DB 48. hét	Érték	264	38,5	268	39,7			
	Változás	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Kiindulásk or	265	27,5	271	25,8			
48. hét	Érték	265	23,1	271	19,6			
	Változás	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

CI – konfidencia intervallum.
DLSM (difference in least square means) – a legkisebb négyzetes becslés átlagában mutatkozó különbség.
LOCF Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés).
ADAS-cog pontszámok: A DLSM-ben látható negatív különbség nagyobb javulást jelez a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra hatáserősségű tapasz esetén, a rivasztigmin 9,5 mg/24 órás tapaszhoz viszonyítva.
ADCS-IADL pontszámok: A DLSM-ben látható pozitív különbség nagyobb javulást jelez a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra hatáserősségű tapasz esetén, a rivasztigmin 9,5 mg/24 órás tapaszhoz viszonyítva.
Az N azoknak a betegeknek a száma, akiknél a vizsgálat megkezdésekor értékelés történt (a kezdeti nyílt elrendezésű fázisban végzett utolsó értékelés), majd a kezelés megkezdését követően legalább egy értékelés történt (a LOCF elemzés érdekében).
A DLSM, a 95%-os CI és a p-érték egy ANCOVA (variancia-kovariancia-elemzés) modellen alapulnak, amelyeket az adott országra és a kiindulási ADAS-cog pontszámra korrigáltak.
*p<0,05.

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rivasztigmin tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Alzheimer-típusú demencia indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A rivasztigmin lassan szívódik fel a rivasztigmin transzdermális tapaszból. Az első dózis után a kimutatható plazmakoncentrációk kb. 0,5–1 órás késéssel alakulnak ki. A Cmax 10–16 óra elteltével alakul ki. A csúcsot követően a plazmakoncentráció lassan csökken a 24 órás alkalmazási periódus fennmaradó ideje alatt. Ismételt adagolás mellett (például dinamikus egyensúlyi állapotban) - miután az előző transzdermális tapaszt egy újra cserélték - a plazmakoncentráció eleinte még átlagosan 40 percig lassan csökken, amíg az újonnan felteszi transzdermális tapaszból történő feszívódás meg nem haladja az eliminációt. A plazmaszintek akkor ismét emelkedni kezdenek, és az új csúcskoncentráció megközelítőleg a 8. órában alakul ki. Dinamikus egyensúlyi állapotban a maradékkoncentráció megközelítőleg 50%-a a csúcskoncentrációnak, szemben a szájon át történő alkalmazással, amely mellett a koncentráció gyakorlatilag nullára esik az adagok között. Bár ez kevésbé kifejezett, mint az orális gyógyszerforma esetében, a rivasztigmin expozíció (Cmax és AUC) az arányosnál nagyobb mértékben, sorrendben 2,6-os és 4,9-es szorzóval emelkedett amikor az adagot 4,6 mg/24 óra mennyiségről 9,5 mg/24 órára, majd 13,3 mg/24 órára emelték. A fluktuációs index (FI), a csúcs- és maradékkoncentrációk relatív különbségének mértéke ([Cmax-Cmin]/Cátl), 0,58 volt a rivasztigmin 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz, 0,77 a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz, illetve 0,72 a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz esetében, ami azt bizonyítja, hogy a maradék- és csúcskoncentrációk közötti fluktuáció sokkal kisebb mértékű, mint az orális gyógyszerforma esetében (FI=3,96 [6 mg/nap] és 4,15 [12 mg/nap]).

A 24 óra alatt elért plazmakoncentráció tekintetében a transzdermális tapaszból 24 órán át (mg/24 óra) felszabaduló rivasztigmin mennyisége direkt módon nem vethető össze a kapszulában található rivasztigmin mennyiségével (mg).

A rivasztigmin farmakokinetikai paramétereinek vizsgálati alanyok közötti variabilitása (testtömegkilogrammra vetített dózisra normalizálva) egyszeri adagolás mellett 43% (Cmax) és 49% (AUC0-24óra) volt transzdermális alkalmazás után, szemben az orális dózisok utáni 74% és 103% értékekkel. Alzheimer-típusú demenciában a betegek közötti variabilitás dinamikus egyensúlyi állapotban legfeljebb 45% (cmax), illetve 43% (AUC0-24óra) volt a transzdermális tapasz alkalmazása után, míg az orális alkalmazást követően sorrendben 71% és 73%.

Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban összefüggést figyeltek meg a hatóanyag-expozíció (rivasztigmin és a NAP226-90 metabolit), valamint a testtömeg között. Egy 65 kg testtömegű beteghez viszonyítva a rivasztigmin dinamikus egyensúlyi

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

koncentrációja egy 35 kg testtömegű betegnél körülbelül megkétszereződne, míg egy 100 kg-os beteg esetében megközelítőleg a felére csökkenne. A testtömeg hatóanyag-expozícióra gyakorolt hatása miatt a nagyon alacsony testtömegű betegek dózistitrációja során különleges körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.4 pont).

A rivasztigmin (és a NAP266-90 metabolit) expozíció (AUC∞) akkor volt a legmagasabb, amikor a transzdermális tapaszt a hát felső részére, a mellkasra vagy a felkarra ragasztották, és körülbelül 20-30%-kal alacsonyabb volt, amikor a hason vagy a combon alkalmazták.

Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél a rivasztigmin vagy a NAP226-90 metabolit plazma akkumulációja nem volt releváns, eltekintve attól, hogy a transzdermális tapaszal végzett kezelés mellett a plazmaszintek a második napon magasabbak voltak, mint az elsőn.

Eloszlás
A rivasztigmin gyengén kötődik a plazmafehérjékhez (körülbelül 40%). Teljes mértékben átjut a vér-agy gáton, látszólagos megoszlási térfogata 1,8–2,7 l/ttkg között van.

Biotranszformáció
A rivasztigmin gyorsan és nagymértékben metabolizálódik, látszólagos eliminációs felezési ideje a plazmában körülbelül 3,4 óra a transzdermális tapasz eltávolítása után. Az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozta (flip-flop kinetika), ami megmagyarázza a transzdermális tapasz utáni hosszabb t1/2 értéket (3,4 óra) a szájon át történő vagy intravénás alkalmazáshoz viszonyítva (1,4-1,7 óra). A metabolizmus elsődleges útja a kolinészteráz által mediált hidrolízis NAP226-90 metabolittá. *In vitro* ez a metabolit minimális mértékben (<10%) acetilkolin-észteráz-gátló hatású. Az *in vitro* és állatkísérletek eredményeire alapozva a főbb citokróm P450 izoenzimek minimális mértékben vesznek részt a rivasztigmin metabolizmusában. 0,2 mg intravénás dózis alkalmazása után a rivasztigmin teljes plazma clearance-e körülbelül 130 liter/óra volt, ez 2,7 mg intravénás dózis beadását követően 70 liter/órára csökken, ami összhangban áll a rivasztigmin eliminációjának telítődéséből adódó nem-lineáris, az arányosnál nagyobb mértékű farmakokinetikájával.

A metabolit és az alapvegyület AUC∞ értékeinek aránya közel 0,7 volt a transzdermális tapasz alkalmazása után, szemben a szájon át történő alkalmazás utáni 3,5 értékkel, ami arra utal, hogy a transzdermális kezelést követően sokkal kisebb mértékű metabolizmus következett be, mint a szájon át történő terápiasorán. A transzdermális tapasz alkalmazását követően kevesebb NAP226-90 képződik, valószínűleg a preszisztémás metabolizmus (hepaticus first-pass effektus) hiánya miatt, szemben a szájon át történő alkalmazással.

Elimináció
A vizeletben nyomokban található változatlan rivasztigmin. A transzdermális tapasz alkalmazása után az elimináció legfőbb útja a metabolitok vesén keresztüli kiválasztása. ^{14}C-rivasztigmin *per os* adagolását követően a vesén keresztül történő elimináció 24 órán belül gyors és lényegében teljes volt (>90%). A beadott dózis kevesebb, mint 1%-a választódik ki a széklettel.

Idős betegek
Az életkor nem befolyásolta a rivasztigmin-expozíciót a rivasztigmin transzdermális tapasszal kezelt, Alzheimer-kórban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás
A rivasztigmin transzdermális tapaszt nem vizsgálták májkárosodott betegeknél. *Per os* alkalmazást követően az enyhe-közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a rivasztigmin Cmax értéke kb. 60%-kal volt magasabb, AUC értéke pedig több, mint kétszerese volt az egészséges alanyoknál mért értékeknek.

Vesekárosodás
A rivasztigmin transzdermális tapaszt nem vizsgálták vesekárosodott betegeknél. *Per os* alkalmazás után, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő Alzheimeres betegeknél a rivasztigmin Cmax és AUC értéke több mint kétszerese volt annak, amit az egészséges alanyok esetében mértek. A

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

rivasztigmin Cmax és AUC értéke azonban súlyos vesekárosodásban szenvedő Alzheimeres betegeknél nem változott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekkel, patkányokkal, nyulakkal, kutyákkal és törpesertésekkel végzett *per os* és helyi ismételt-dózis toxicitási vizsgálatokban csak a túlzott farmakológiai aktivitás miatti hatásokat észlelték. Célszervekre gyakorolt toxicitást nem figyeltek meg.

A rivasztigmin a standard *in vitro* és *in vivo* tesztsorozatban nem bizonyult mutagénnek, kivéve a humán perifériás lymphocytákban a maximális várható klinikai expozíciónál 10^4-szer nagyobb dózis alkalmazásával végzett kromoszómaaberrációs vizsgálatot. Az *in vivo* micronucleus teszt negatív volt.

Egerekben *per os* és helyi, patkányokban *per os* végzett vizsgálatokban a maximális tolerált dózis alkalmazása mellett sem találtak karcinogén hatásra utaló bizonyítékokat. A rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója körülbelül egyenértékű volt a humán expozícióval a legmagasabb dózisú rivasztigmin kapszulák és transzdermális tapaszok alkalmazása mellett.

Állatokban a rivasztigmin átjutott a placentán és kiválasztódott az anyatejbe. Vemhes patkányok és nyulak esetében az orálisan alkalmazott rivasztigmin kapcsán nem észleltek teratogén potenciált. Vemhes állatokon nem végeztek specifikus bőrvizsgálatokat.

A rivasztigmin transzdermális tapaszok nem voltak fototoxikusak. Néhány más bőrtoxicitási vizsgálatban enyhe irritációt figyeltek meg a laboratóriumi állatok bőrén, beleértve a kontroll állatokat is. Ez arra utalhat, hogy a rivasztigmin transzdermális tapasz a betegeknél enyhe erythemát válthat ki. Az elsődleges szemirritációs vizsgálatokban nyulak szemébe juttatott rivasztigmin a kötőhártya kivörösödését és duzzadását, szaruhártyahomályokat és miosist okozott, amelyek 7 napon keresztül megmaradtak. Ennek megfelelően a betegnek/gondozóinak a tapasz alkalmazását követően kerülniük kell a szem megérintését (lásd 4.4 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hátlap réteg:
- poliészter és etil-vinil-acetát

A gyógyszert tartalmazó tapadó (DIA) mátrix
- Tapadó akrilát kopolimer
- Izopropil-mirisztát

Leválasztható fólia:
- poliészter

6.2 Inkompatibilitások

A transzdermális tapasz tapadóképességének megőrzése érdekében nem szabad krémet, testápolót vagy hintőport alkalmazni azon a bőrfelületen, amelyre a tapaszt felragasztják.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Laminált, papír/alumínium/akrilonitril-metakrilát kopolimer összetevőkből készült hegesztéssel lezárt tasak. Egy tasak egy transzdermális tapaszt tartalmaz.

7, 30, 60 vagy 90 tasakot tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A felhasznált transzdermális tapaszokat az öntapadós oldalával egymás felé kell félbehajtani, vissza kell tenni az eredeti tasakba és biztonságos módon, gyermekektől elzárva kell kidobni. A használt vagy fel nem használt transzdermális tapaszok megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani, vagy vissza kell jutattni a gyógyszertárba.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden transzdermális tapasz 9,5 mg rivasztigmint ad le 24 óra alatt. A 8,3 cm^2-es transzdermális tapasz 14,33 mg rivasztigmint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Transzdermális tapasz
Megközelítőleg 3,5 cm × 2,6 cm méretű, négyszögletes tapasz, lekerekített sarkokkal, valamennyi tapasz eltávolítható, átlátszó, két részre vágott, levehető védőfóliából, a gyógyszert tartalmazó tapadó rétegből (úgynevezett DIA mátrix) és a hátlapból áll. A hátlap átlátszó vagy áttetsző, rajta ismétlődő „R10” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe-, vagy közepesen súlyos Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés elrendelését és felügyeletét az Alzheimer-típusú demencia diagnózisának felállításában és terápiájában jártas orvosnak kell végeznie. A diagnózist a mindenkori irányelvek alapján kell megállapítani. Minden egyéb, demenciában szenvedő betegnél megindított kezeléshez hasonlóan a rivasztigmin–terápia is csak akkor kezdhető el, ha rendelkezésre áll egy olyan gondozó személy, aki rendszeresen felügyeli és ellenőrzi a kezelést.

<u>Adagolás</u>

Transzdermális tapaszok	**A rivasztigmin *in vivo* felszabaduló mennyisége 24 óra alatt**
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra	4,6 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra	9,5 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 óra*	13,3 mg

*A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz jelenleg nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, de ez a hatáserősség hozzáférhető más forgalmazók készítményeként.

<u>Kezdő dózis</u>
A kezelést a 4,6 mg/24 óra hatáserősségű tapasszal kell kezdeni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Fenntartó adag
Amennyiben a kezelőorvos megítélése szerint a beteg a kezelést jól tolerálja, minimum négyhetes kezelést követően a 4,6 mg/24 óra adagot a 9,5 mg/24 óra napi ajánlott hatásos dózisra kell emelni, és addig kell folyamatosan adni, amíg az továbbra is terápiás előnyt nyújt a betegnek.

Dózisemelés
Az ajánlott napi hatásos dózis 9,5 mg/24 óra, mellyel a kezelés addig kell folytatni, amíg az továbbra is terápiás előnyt nyújt a betegnek. Amennyiben a beteg a jól tolerálja a 9,5 mg/24 óra tapasszal minimum hat hónapig végzett kezelést, a kezelőorvos megfontolhatja a dózis 13,3 mg/24 óra adagra emelését azoknál a betegeknél, akiknél az ajánlott napi 9,5 mg/24 óra hatásos dózis alkalmazásának ideje alatt (az orvos megítélése alapján) a kognitív funkciók jelentős romlása (pl. az MMSE - Mini-Mental State Examination – a mentális állapot rövid felmérésére szolgáló vizsgálat eredményeinek csökkenése), és/vagy funkcionális hanyatlás következett be (lásd 5.1 pont).

A rivasztigmin klinikai előnyét rendszeresen felül kell vizsgálni. A kezelés abbahagyását is mérlegelni kell, ha az optimális dózis mellett nincs többé bizonyíték a terápiás hatásra.

Emésztőrendszeri mellékhatások jelentkezése esetén a kezelést átmenetileg meg kell szakítani ezen mellékhatások megszűnéséig. A transzdermális tapasszal végzett terápiát a korábbi dózissal lehet folytatni, ha a kezelést három napnál nem hosszabb ideig függesztették fel. Egyéb esetekben a kezelést a 4,6 mg/24 órás tapasszal kell újraindítani.

Kapszuláról vagy belsőleges oldatról transzdermális tapaszra történő átállítás
Mivel a *per os* és a transzdermálisan alkalmazott rivasztigmin expozíciója hasonló (lásd 5.2 pont), a rivasztigmin kapszulával vagy belsőleges oldattal kezelt betegek az alábbiak szerint állíthatók át Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszra:
- A napi 3 mg rivasztigmin *per os* dózist szedő betegek a 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át.
- A napi 6 mg rivasztigmin *per os* dózist szedő betegek a 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át.
- A stabilan beállított és jól tolerált, napi 9 mg-os *per os* dózist szedő betegek a 9,5 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át. Amennyiben a napi 9 mg-os dózist még nem állították be stabilan és a beteg nem jól tolerálja, a 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra való áttérés javasolt.
- A napi 12 mg rivasztigmin *per os* dózist szedő betegek a 9,5 mg/24 órás transzdermális tapaszra állíthatók át.

A 4,6 mg/24 órás transzdermális tapaszra történő átállást követően - amennyiben minimum 4 hét elteltével a beteg a kezelést jól tolerálja – a dózist 4,6 mg/24 óráról az ajánlott, hatásos dózisra, 9,5 mg/24 órára javasolt emelni.

Az első transzdermális tapaszt az utolsó *per os* dózis bevételét követő napon ajánlott felhelyezni.

Különleges betegcsoportok
- Gyermekek: A Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-nak gyermekeknél Alzheimer-kór javallata esetén nincs releváns alkalmazása.
- 50 kg alatti testtömegű betegek: Fokozott óvatossággal kell eljárni a 9,5 mg/24 óránál nagyobb ajánlott hatásos dózis beállítása során az 50 kg alatti testtömegű betegeknél (lásd 4.4 pont). Ők több mellékhatást tapasztalhatnak, és nagyobb lehet a valószínűsége annak, hogy kezelésüket meg kell szakítani a mellékhatások miatt.
- Májkárosodás: Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózismódosítás. Az ebben a betegcsoportban a *per os* gyógyszerformáknál tapasztalt megnövekedett expozíció miatt azonban a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel a klinikailag jelentős mértékű májkárosodás esetén több mellékhatás jelentkezhet. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.4 és 5.2 pont).
- Vesekárosodás: Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózismódosítás. Az ebben a betegcsoportban a *per os* gyógyszerformáknál tapasztalt fokozott expozíció miatt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

azonban a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel klinikailag jelentős mértékű vesekárosodás esetén több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja
A transzdermális tapaszt naponta egyszer kell felhelyezni, tiszta, száraz, szőrtelen, ép, egészséges bőrfelületre, a hát felső vagy alsó részén, a felkaron vagy a mellkason, olyan területre, amelyet a szűk ruházat nem dörzsöl. A transzdermális tapaszt nem javasolt a combra vagy a hasra ragasztani, mivel az ezeken a területeken alkalmazott transzdermális tapaszoknál a rivasztigmin biohasznosulásának csökkenését figyelték meg.

A transzdermális tapaszt nem szabad vörös, irritált vagy sérült bőrfelületen alkalmazni. A bőrirritáció lehetséges kockázatának csökkentése érdekében el kell kerülni, hogy 14 napon belül pontosan ugyanarra a bőrterületre kerüljön a tapasz.

A betegeknek és gondozóiknak részletesen el kell magyarázni az alkalmazással kapcsolatos fontos utasításokat:
- Az új felhelyezése előtt az előző napi tapaszt minden nap el kell távolítani (lásd 4.9 pont).
- A tapaszt 24 óra elteltével egy újra kell kicserélni. Egyszerre csak egy tapaszt szabad viselni (lásd 4.9 pont).
- A tapaszt a tenyérrel legalább 30 másodpercig erősen a bőrhöz kell nyomni, amíg a szélei jól odatapadnak.
- Ha a tapasz leesik, a nap hátralevő részére egy újat kell felhelyezni, majd azt másnap a szokásossal azonos időben le kell cserélni.
- A tapasz a mindennapi helyzetekben is használható, beleértve a fürdést és a meleg időjárást is.
- A tapaszt nem szabad semmilyen külső hőforrás (pl. túlzott napsugárzás, szauna, szolárium) hatásának hosszú ideig kitenni.
- A tapaszt nem szabad darabokra vágni!

4.3 Ellenjavallatok

A gyógyszer alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik igazoltan túlérzékenyek a készítmény hatóanyagával, a rivasztigminnel, más karbamát-származékokkal, illetve a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben.

Allergiás kontakt dermatitisre mű reakciók az anamnézisben, melyek rivasztigmin tapasz alkalmazásakor jelentkeztek az alkalmazás helyén (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mellékhatások incidenciája és súlyossága általában az adag emelésével növekszik, különösen dózismódosításkor. Ha a kezelés három napnál hosszabb időre megszakad, azt a 4,6 mg/24 órás tapasszal kell újraindítani.

A gyógyszer túladagoláshoz vezető helytelen alkalmazás és adagolási hibák
A gyógyszer helytelen alkalmazása és a rivasztigmin transzdermális tapasz adagolási hibái súlyos mellékhatásokat eredményeztek, az esetek egy részében hospitalizációt tettek szükségessé, és ritkán halálhoz vezettek (lásd 4.9 pont). A helytelen gyógyszeralkalmazás és adagolási hiba a legtöbb esetben azt jelentette, hogy a régi tapasz nem távolították el, amikor egy újat tettek fel, így több tapaszt alkalmaztak egyszerre. A betegeknek és gondozóiknak részletesden el kell magyarázni a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz alkalmazásával kapcsolatos fontos utasításokat (lásd 4.2 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek
Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, mint pl. a hányinger, hányás és hasmenés dózisfüggők, és a terápia kezdetén és/vagy a dózis növelésekor fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). Ezek a mellékhatások gyakrabban fordulnak elő nőknél. A gyorsan felismert és kezelésben részesített, tartós hányás vagy

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

hasmenés miatti dehydratio jeleit vagy tüneteit mutató betegek állapotát intravénás folyadékkal, továbbá a dózis azonnali csökkentésével vagy a gyógyszer elhagyásával lehet normalizálni. A dehydratio súlyos következményekkel járhat.

Fogyás
Az Alzheimer-kórban szenvedő betegek kolinészteráz-gátlók – beleértve a rivasztigmint is – szedése alatt veszíthetnek testtömegükből. A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasszal folytatott kezelés ideje alatt a beteg testtömegét folyamatosan ellenőrizni kell.

Egyéb mellékhatások
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz felírásakor kellő körültekintés szükséges:
- a sick sinus szindrómában vagy ingerületvezetési zavarban (sino-atrialis blokk, atrio-ventricularis blokk) szenvedő betegek esetében (lásd 4.8 pont);
- az aktív gyomor- vagy nyombélfekélyes, illetve ezen a betegségre hajlamos betegeknél, mivel a rivasztigmin fokozhatja a gyomorsav-szekréciót (lásd 4.8 pont);
- a húgyúti elzáródásra és görcsökre hajlamos betegeknél, mivel a kolinomimetikumok előidézhetik vagy súlyosbíthatják ezeket a kórképeket;
- amennyiben a beteg anamnézisében asztma vagy obstructiv tüdőbetegség szerepel.

Az alkalmazás helyén jelentkező bőrreakciók
A rivasztigmin tapasz használatakor az alkalmazása helyén bőrreakciók jelentkezhetnek, amelyek intenzitása rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos. A betegeket és gondozóikat ennek megfelelően kell tájékoztatni.

Önmagukban ezek a reakciók nem jeleznek szenzitizációt. Ugyanakkor a rivasztigmin tapasz alkalmazása allergiás kontakt dermatitishez vezethet.

Allergiás kontakt dermatitisre kell gyanakodni, ha az alkalmazás helyén jelentkező reakciók a tapasz méretén túl terjednek, ha intenzívebb helyi reakcióra utaló bizonyítékok igazolhatók (pl. fokozódó erythema, oedema, papulák, vesiculák), valamint ha a tünetek a tapasz eltávolítását követő 48 órán belül nem javulnak jelentős mértékben. Ezekben az esetekben a kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a tapasz alkalmazásának helyén rivasztigminnel szembeni allergiás kontakt dermatitisre utaló reakciók alakulnak ki, és akiknél továbbra is szükséges a rivasztigmin-kezelés, egy negatív allergia vizsgálat után csak *per os* rivasztigminre szabad átállítani, szoros orvosi felügyelet mellett. Előfordulhat, hogy a rivasztigmin tapasz expozíció következtében a rivasztigminre szenzitizálódott betegek egy része semmilyen formában nem képes szedni a rivasztigmint.

A forgalomba hozatalt követően, ritkán olyan betegekről érkeztek jelentések, akiknél rivasztigmin alkalmazásakor disszeminált túlérzékenységi bőrreakciókat észleltek, tekintet nélkül az alkalmazás módjára (*per os*, transzdermális). Ezekben az esetekben a kezelést abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Egyéb figyelmeztetések és óvintézkedések

A rivasztigmin súlyosbíthat vagy előidézhet extrapyramidalis tüneteket.

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz felhelyezése közben kerülendő a szem megérintése (lásd 5.3 pont). A tapasz eltávolítása után szappannal és vízzel kezet kell mosni. Amennyiben a beteg hozzáér a szeméhez vagy ha a tapasz felhelyezését követően a szemek kivörösödnek, bő vízzel azonnal ki kell mosni azokat, és ha a tünetek nem szűnnek meg, orvosi segítséget kell kérni.

Különleges betegcsoportok
- az 50 kg alatti testtömegű betegeknél több mellékhatás tapasztalható, és nagyobb a valószínűsége annak, hogy meg kell szakítani kezelésüket a mellékhatások miatt (lásd 4.2 pont). Ezeknél a betegeknél óvatos titrálásra és a mellékhatások (pl. nagyfokú hányinger vagy hányás)

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

monitorozására van szükség, valamint - ha ilyen mellékhatások kialakulnak – mérlegelni kell a fenntartó dózis 4,6 mg/24 óra transzdermális tapaszra történő csökkentését.

- Májkárosodás: Klinikailag jelentős mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél mind kezdő, mind **maximális** dózisként a 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz alkalmazását kell megfontolni.
- Vesekárosodás: Klinikailag jelentős mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél mind kezdő, mind maximális dózisként a 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz alkalmazását kell megfontolni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasszal nem végeztek specifikus interakciós vizsgálatokat.

Kolinészteráz-gátlóként a rivasztigmin erősítheti az anaesthesia során alkalmazott szukcinilkolin-típusú izomrelaxánsok hatását. Óvatosság ajánlott az anesztetikumok kiválasztása során. Szükség esetén mérlegelendő a lehetséges dózismódosítás vagy a kezelés átmeneti felfüggesztése.

Farmakodinámiás hatásait figyelembe véve a rivasztigmin nem adható egyidejűleg más kolinomimetikus hatóanyagokkal, továbbá zavarhatja az antikolinerg gyógyszerek hatását.

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatok során nem észleltek farmakokinetikai interakciót a rivasztigmin és digoxin, warfarin, diazepam vagy fluoxetin között. A warfarin indukálta protrombinidő növekedést rivasztigmin adása nem befolyásolja. Ugyancsak nem észleltek nemkívánatos hatást a szív ingerületvezetésében digoxin és rivasztigmin együttadása során.

A rivasztigmin és a gyakran alkalmazott gyógyszerek, mint pl. antacidumok, antiemetikumok, antidiabetikumok, centrális hatású vérnyomáscsökkentők, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, inotrop szerek, angina-elleni szerek, nem szteroid gyulladásgátlók, ösztrogének, fájdalomcsillapítók, benzodiazepinek és antihisztaminok egyidejű alkalmazásakor nem változott a rivasztigmin farmakokinetikája, illetve nem nőtt a klinikailag releváns nemkívánatos hatások kockázata.

Metabolizmusa alapján valószínűtlen a más gyógyszerekkel történő metabolikus kölcsönhatás kialakulása, bár a rivasztigmin gátolhatja egyéb hatóanyagok butirilkolin-észteráz mediálta metabolizmusát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Nincsenek terhesség alatti expozícióra vonatkozó klinikai adatok. Patkányokon végzett peri/postnatalis vizsgálatokban meghosszabbodott gestatiós időt figyeltek meg. A rivasztigmint a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás
Állatokban a rivasztigmin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a rivasztigmin kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Ezért a rivasztigmint szedő nők nem szoptathatnak.

Termékenység
Patkányoknál és nyulaknál - az anyára nézve toxikus dózisokat kivéve – nem észleltek a fertilitásra és az embryofoetalis fejlődésre gyakorolt káros hatásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alzheimer-kór fokozatosan csökkentheti a gépjárművezetéshez, illetve veszélyeztetheti a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezen kívül a rivasztigmin ájulást vagy delíriumot okozhat. Ennek következményeként a rivasztigmin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezért a rivasztigminnel kezelt, demenciában szenvedő betegek esetében a kezelőorvosnak kell rendszeresen ellenőriznie, hogy a beteg továbbra is képes-e gépjárművet vezetni vagy bonyolultabb gépeket kezelni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az alkalmazás helyén jelentkező bőrreakciók (rendszerint az alkalmazás helyén jelentkező enyhe - közepesen súlyos erythema) a rivasztigmin transzdermális tapasz használata mellett megfigyelt leggyakoribb mellékhatások. A következő leggyakoribb mellékhatások gastrointestinalis jellegűek, beleértve ebbe a hányingert és a hányást is.

Az 1. táblázatban a mellékhatások MedDRA szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100-< 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000-< 1/100); ritka (≥ 1/10 000-< 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az 1. táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja, amelyeket randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos, 24-48 hetes időtartamú klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően nyert adatok alapján jelentettek. A vizsgálatokat 854, Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg bevonásával, rivasztigmin transzdermális tapasszal végezték.

1. táblázat

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori	Húgyúti fertőzések
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Étvágytalanság, csökkent étvágy
Nem gyakori	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Szorongás, depresszió, delírium, izgatottság
Nem gyakori	Agresszió
Nem ismert	Hallucináció, nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás, ájulás, szédülés
Nem gyakori	Pszichomotoros hiperaktivitás
Nagyon ritka	Extrapyramidalis tünetek
Nem ismert	Parkinson-kór romlása, görcsroham
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	Bradycardia
Nem ismert	Atrioventricularis blokk, pitvarfibrilláció, tachycardia, sick sinus szindróma
Érbetegségek és tünetek	
Nem ismert	Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger, hányás, hasmenés, dyspepsia, hasfájás
Nem gyakori	Gyomorfekély
Nem ismert	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis, emelkedett májfunkciós tesztek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Kiütés
Nem ismert	Pruritus, erythema, urticaria, hólyagok, allergiás dermatitis, disszeminált cutan túlérzékenységi reakciók
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Vizelet inkontinencia

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Az alkalmazás helyén fellépő bőrreakciók (pl. bőrpír, viszketés, oedema, dermatitis, irritáció), astheniás állapotok (pl. levertség, asthenia), láz, testtömegvesztés.
Ritka	Elesés

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Amikor a fent említett placebo-kontrollos vizsgálatban 13,3 mg/24 óra dózisnál nagyobb adagokat alkalmaztak, gyakrabban figyeltek meg álmatlanságot és szívelégtelenséget, mint a 13,3 mg/24 óra adag vagy a placebo alkalmazása mellett, ami dózisfüggő hatásra utal. Ugyanakkor ezek a mellékhatások nem fordultak elő nagyobb gyakorisággal a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasszal kezelt csoportban, mint a placebo mellett.

Az alábbi mellékhatásokat csak a rivasztigmins kapszula és belsőleges oldat mellett figyelték meg, a rivasztigmin transzdermális tapaszokkal végzett klinikai vizsgálatokban nem: aluszékonyság, rossz közérzet, tremor, zavartság, fokozott verítékezés (gyakori); nyombélfekélyek, angina pectoris (ritka); gastrointestinalis vérzések (nagyon ritka); és néhány esetben nyelőcső rupturával társult súlyos hányás (a gyakoriság nem ismert).

Bőrirritáció

Egy 24 hetes kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban a bőrreakciókat minden vizit alkalmával egy olyan bőrirritációs skálával mérték, amely az erythema, oedema, hámlás, berepedések, viszketés és fájdalom-/csípő-/égető érzés mértékét értékelte az alkalmazás helyén. A leggyakrabban megfigyelt tünet az erythema volt, amely a betegek döntő többségénél 24 órán belül megszűnt. A 24 hetes kettős-vak vizsgálatban a leggyakrabban megfigyelt tünetek (a bőrirritációt értékelő skálával mérve) a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz alkalmazásakor a nagyon enyhe (21,8%), enyhe (12,5%) vagy közepes fokú (6,5%) erythema, illetve a nagyon enyhe (11,9%), enyhe (7,3%) vagy közepes fokú (5,0%) viszketés voltak. A rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz mellett leggyakrabban megfigyelt súlyos tünet a viszketés (1,7%) és az erythema (1,1%) volt. A bőrreakciók többsége az alkalmazás helyére korlátozódott és a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasszal kezelt csoportban csak a betegek 2,4%-ánál tette szükségessé a kezelés megszakítását.

Egy 48 hetes aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban a bőrirritációk eseteit a betegek vagy gondozóik által jelentett mellékhatásként gyűjtötték össze. A kettős-vak időszak első 24 hetében a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz és a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz mellett leggyakrabban jelentett bőrirritációs események sorrendben az alkalmazás helyén jelentkező erythema (5,7% vs. 4,6%) és az alkalmazás helyén jelentkező pruritus (3,6% vs. 2,8%) volt. A százalékos arányok idővel (> 24 hét) mind a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz, mind a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasszal kezelt terápiás csoportnál csökkentek, az alkalmazás helyén jelentkező erythema (0,8% vs. 1,6%) és az alkalmazás helyén jelentkező pruritus (0,4% vs. 1,2%) tekintetében. Az összesen 48 hetes kettős-vak terápiás fázis alatt az alkalmazás helyén jelentkező pruritus mindegyik terápiás csoport betegeinek 1,1%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához. Az alkalmazás helyén fellépő reakciók főként enyhék - közepesen súlyosak voltak, ezeket a betegek kevesebb, mint 2%-ánál értékelték súlyosnak.

Az ezek alatt az egyes vizsgálatok alatt jelentett bőrirritációs események arányának direkt összehasonlítása az alkalmazott adatgyűjtési módszerekben lévő különbség miatt nem végezhető el. 79

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.9 Túladagolás

Tünetek
Az orális rivasztigmin véletlen túladagolása a legtöbb esetben nem járt klinikai jelekkel vagy tünetekkel, és csaknem az összes érintett beteg folytatta a rivasztigmin-kezelést. Az észlelt tünetek magukba foglalták a hányingert, a hányást és a hasmenést, a hypertoniát, illetve a hallucinációkat. A kolinészteráz-gátlók szívfrekvenciára gyakorolt ismert vagotóniás hatása következtében bradycardia és/vagy syncope szintén előfordulhat. Egy esetben 46 mg orális rivasztigmin bevételére került sor, de konzervatív kezelés mellett a beteg állapota 24 órán belül teljesen rendeződött. Nem megfelelő alkalmazásból / adagolási hibából származó rivasztigmin transzdermális tapasz túladagolást (egyidőben több tapasz alkalmazása) jelentettek forgalomba hozatalt követő alkalmazáskor. A jelentett esetek közötti tipikus tünetek azonosak voltak azokhoz a túladagolási eseményekhez, melyeket a rivasztigmin orális gyógyszerformáinál tapasztaltak.

Kezelés
Mivel a rivasztigmin plazma-felezési ideje körülbelül 3,4 óra, és az acetilkolin-észteráz-gátló hatása kb. 9 órán keresztül tart, javasolt, hogy tünetmentes túladagolás esetén a beteg az összes rivasztigmin traszdermális tapaszt haladéktalanul távolítsa el és a következő 24 órában további traszdermális tapaszt ne alkalmazzon. Amennyiben a túladagolás súlyos hányingerrel és hányással jár együtt, megfontolandó antiemetikumok alkalmazása. Az egyéb mellékhatások kezelése szükség esetén tüneti lehet.

Súlyos túladagolásban atropin adható. Kezdő dózisként 0,03 mg/kg intravénás atropin-szulfát javasolt. A további adagokat a klinikai választól függően kell meghatározni. Szkopolamin alkalmazása antidotumként nem ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszichoanaleptikumok, antikolineszterázok, ATC kód: N06DA03

A rivasztigmin egy karbamát típusú acetil- és butirilkolinészterá-gátló, a feltevések szerint a funkcionálisan érintetlen kolinerg neuronokból felszabaduló acetilkolin lebomlás lassításával könnyíti meg a kolinerg neurotranszmissziót. Így Alzheimer-típusú demenciában a rivasztigminnek előnyös hatása lehet a kolinerg zavar okozta kognitív deficitekre.

A rivasztigmin kovalens kötéssel komplexet alkot célenzimjével, és ezáltal átmenetileg inaktiválja azt. Egészséges, fiatal emberekben az egyszeri 3 mg-os *per os* dózis a bevételt követő 1,5 órán belül, megközelítőleg 40%-kal csökkenti az acetilkolin-észteráz (AChE) aktivitását a cerebrospinalis folyadékban. Az enzim aktivitása kb. 9 órával a maximális hatás elérése után tér vissza az alapértékre. Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek esetében az orális rivasztigmin általi AChE-gátlás a liquorban dózisfüggő volt az eddig vizsgált legmagasabb, napi kétszer 6 mg-os dózisig. Tizennégy orálisan rivasztigminnel kezelt Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg esetében a butirilkolin-észteráz aktivitás gátlásának mértéke a cerebrospinalis folyadékban hasonló volt az AChE-aktivitás gátlásának mértékéhez.

Alzheimer-típusú demenciában végzett klinikai vizsgálatok
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. traszdermális tapasz hatásosságát Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél egy 24 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos alapvizsgálatban, és annak nyílt kiterjesztett fázisában, valamint egy 48 hetes, kettős vak, komparátor vizsgálatban mutatták ki.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

24 hetes placebo-kontrollos vizsgálat
A placebo-kontrollos vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini-Mental State Examination – a mentális állapot rövid felmérésére szolgáló vizsgálat) pontszáma 10-20 közötti volt. A hatásosságot egymástól független, domain-specifikus értékelő módszerekkel állapították meg, melyeket a 24 hetes kezelési időszak során rendszeres időközönként értékeltek. Ezek közé tartozott az ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale – Alzheimer-kór értékelési skála – kognitív alskála, a felismerés teljesítmény alapú mérése), az ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change – Alzheimer-kór együttműködési vizsgálat – a klinikus globális benyomása a változásról, amelyben a beteg ápolójának véleményét is figyelembe véve a kezelőorvos átfogóan értékeli a beteg állapotát), és az ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living - Alzheimer-kór együttműködési vizsgálat – a mindennapi élettel járó aktivitás, a beteg ápolójának értékelése a beteg napi aktivitásáról, ami magában foglalja a személyi higiénét, a táplálkozást, az öltözködést, a mindennapos házimunkákat, mint pl. a bevásárlást, a környezetben való tájékozódási képességet, a pénzügyekben való tájékozottságot is). A 2. táblázat összesíti e három értékelési eszközzel mért 24 hetes eredményeket.

2. táblázat

ITT-LOCF betegcsoport	**Rivasztigmin transzdermális tapasz 9,5 mg/24 óra N = 251**	**Rivasztigmin kapszula 12 mg/nap N = 256**	**Placebo N = 282**
ADAS-Cog			
	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Kiindulási átlag ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Átlagos változás a 24. héten ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-érték versus placebo	0,005*[1]	0,003*[1]	
ADCS-CGIC			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Mean score ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-value versus placebo	0,010*[2]	0,009*[2]	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Átlag pontszám ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Átlagos változás a 24. héten ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-érték versus placebo	0,013*[1]	0,039*[1]	

* p≤0,05 versus placebo
ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); LOCF: Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés)
[1]ANCOVA alapján (faktorok: kezelés és ország; kovariáns: kiindulási érték). Az ADAS-COG negatív változásai javulást jelentenek. Az ADCS-ADL pozitív változásai javulást jelentenek.
[2] A CMH-próba alapján (van Elteren-próba), ország szerint csoportosítva. ADCS-CGIC <4 pontszám javulást jelent.

A 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban klinikailag releváns választ adó betegek eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. A klinikailag releváns válasz előre meghatározott definíciója:
ADAS-Cog pontszám legalább 4 pontos javulása, nincs romlás az ADCS-CGIC terén és nincs romlás az ADCS-ADL-ben.

3. táblázat

	Klinikailag szignifikáns választ mutató betegek (%)		
ITT-LOCF betegcsoport	**Rivasztigmin transzdermális tapasz 9,5 mg/24 óra N = 251**	**Rivasztigmin kapszula 12 mg/nap N = 256**	**Placebo N = 282**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az ADAS-Cog legalább 4 ponttal javul úgy, hogy az ADCS-CGIC és az ADCS-ADL nem romlik	17,4	19,0	10,5
p-érték versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

A kompartment modell eredményével összhangban a 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz által biztosított expozíció mértéke hasonló a 12 mg/nap orális adag által biztosítottal.

48 hetes, aktív komparátoros, kontrollos vizsgálat
Az aktív komparátorral végzett, kontrollos vizsgálatban résztvevő betegek kezdeti, kiindulási MMSE pontszáma 10-24 volt. A vizsgálatot úgy tervezték, hogy a 48 hetes, kettős-vak terápiás fázis alatt összehasonlítsa az olyan Alzheimer-kóros betegeknél a 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz és a 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz hatásosságát, akiknél egy kezdeti, 24-48 hetes, nyílt elrendezésű kezelési fázis után funkcionális és kognitív állapotromlás alakult ki a fenntartó adagban alkalmazott 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz mellett. A funkcionális állapot csökkenését a vizsgálatot végző értékelte, és a kognitív állapot romlását az előző kontrollvizsgálat óta az MMSE pontszámban bekövetkezett > 2 pontos csökkenéssel vagy a vizsgálat megkezdésétől számítva > 3 pontos csökkenéssel definiálták. A hatásosságot ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale - Alzheimer-kór értékelési skála – kognitív alskála, a felismerés teljesítmény alapú mérése) és az ADCS-IADL (Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, - Alzheimer-kór együttműködési vizsgálat – a mindennapi élettel járó aktivitás) skálákkal állapították meg, amelyek azokat a tevékenységeket é tekelik, mint a pénzügyekkel kapcsolatos tevékenységek folytatása, az ételek elkészítése, a bevásárlás, a saját környezetben való tájékozódási képesség, valamint a felügyelet nélkül hagyhatóság képessége. A két értékelési módszer 48 hetes eredményei a 4. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

4. táblázat

Populáció/vizit			**Rivasztigmin 13,3 mg/24 óra N = 265**		**Rivasztigmin 9,5 mg/24 óra N = 271**		**Rivasztigmin 13,3 mg/24 óra**		**Rivasztigmin 9,5 mg/24 óra**
			n	**Átlag**	**n**	**Átlag**	**DLSM**	**95% CI**	**p-érték**
ADAS-Cog									
LOCF		Kiindulásk or	264	34,4	268	34,9			
	DB 48. hét	Érték	264	38,5	268	39,7			
		Változás	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF		Kiindulásk or	265	27,5	271	25,8			
	48. hét	Érték	265	23,1	271	19,6			
		Változás	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

CI – konfidencia intervallum.
DLSM (difference in least square means) – a legkisebb négyzetes becslés átlagában mutatkozó különbség.
LOCF Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés).
ADAS-cog pontszámok: A DLSM-ben látható negatív különbség nagyobb javulást jelez a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra hatáserősségű tapasz esetén, a rivasztigmin 9,5 mg/24 órás tapaszhoz viszonyítva.
ADCS-IADL pontszámok: A DLSM-ben látható pozitív különbség nagyobb javulást jelez a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra hatáserősségű tapasz esetén, a rivasztigmin 9,5 mg/24 órás tapaszhoz viszonyítva.
Az N azoknak a betegeknek a száma, akiknél a vizsgálat megkezdésekor értékelés történt (a kezdeti nyílt elrendezésű fázisban végzett utolsó értékelés), majd a kezelés megkezdését követően legalább egy értékelés történt (a LOCF elemzés érdekében).
A DLSM, a 95%-os CI és a p-érték egy ANCOVA (variancia-kovariancia-elemzés) modellen alapulnak, amelyeket az adott országra és a kiindulási ADAS-cog pontszámra korrigáltak.
*p<0,05.

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rivasztigmin tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Alzheimer-típusú demencia indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A rivasztigmin lassan szívódik fel a rivasztigmin transzdermális tapaszból. Az első dózis után a kimutatható plazmakoncentrációk kb. 0,5–1 órás késéssel alakulnak ki. A Cmax 10–16 óra elteltével alakul ki. A csúcsot követően a plazmakoncentráció lassan csökken a 24 órás alkalmazási periódus fennmaradó ideje alatt. Ismételt adagolás mellett (például dinamikus egyensúlyi állapotban) - miután az előző transzdermális tapaszt egy újra cserélték - a plazmakoncentráció eleinte még átlagosan 40 percig lassan csökken, amíg az újonnan felteszi transzdermális tapaszból történő feszívódás meg nem haladja az eliminációt. A plazmaszintek akkor ismét emelkedni kezdenek, és az új csúcskoncentráció megközelítőleg a 8. órában alakul ki. Dinamikus egyensúlyi állapotban a maradékkoncentráció megközelítőleg 50%-a a csúcskoncentrációnak, szemben a szájon át történő alkalmazással, amely mellett a koncentráció gyakorlatilag nullára esik az adagok között. Bár ez kevésbé kifejezett, mint az orális gyógyszerforma esetében, a rivasztigmin expozíció (Cmax és AUC) az arányosnál nagyobb mértékben, sorrendben 2,6-os és 4,9-es szorzóval emelkedett amikor az adagot 4,6 mg/24 óra mennyiségről 9,5 mg/24 órára, majd 13,3 mg/24 órára emelték. A fluktuációs index (FI), a csúcs- és maradékkoncentrációk relatív különbségének mértéke ([Cmax-Cmin]/Cátl), 0,58 volt a rivasztigmin 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz, 0,77 a rivasztigmin 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz, illetve 0,72 a rivasztigmin 13,3 mg/24 óra transzdermális tapasz esetében, ami azt bizonyítja, hogy a maradék- és csúcskoncentrációk közötti fluktuáció sokkal kisebb mértékű, mint az orális gyógyszerforma esetében (FI=3,96 [6 mg/nap] és 4,15 [12 mg/nap]).

A 24 óra alatt elért plazmakoncentráció tekintetében a transzdermális tapaszból 24 órán át (mg/24 óra) felszabaduló rivasztigmin mennyisége direkt módon nem vethető össze a kapszulában található rivasztigmin mennyiségével (mg).

A rivasztigmin farmakokinetikai paramétereinek vizsgálati alanyok közötti variabilitása (testtömegkilogrammra vetített dózisra normalizálva) egyszeri adagolás mellett 43% (Cmax) és 49% (AUC0-24óra) volt transzdermális alkalmazás után, szemben az orális dózisok utáni 74% és 103% értékekkel. Alzheimer-típusú demenciában a betegek közötti variabilitás dinamikus egyensúlyi állapotban legfeljebb 45% (cmax), illetve 43% (AUC0-24óra) volt a transzdermális tapasz alkalmazása után, míg az orális alkalmazást követően sorrendben 71% és 73%.

Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban összefüggést figyeltek meg a hatóanyag-expozíció (rivasztigmin és a NAP226-90 metabolit), valamint a testtömeg között. Egy 65 kg testtömegű beteghez viszonyítva a rivasztigmin dinamikus egyensúlyi

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

koncentrációja egy 35 kg testtömegű betegnél körülbelül megkétszereződne, míg egy 100 kg-os beteg esetében megközelítőleg a felére csökkenne. A testtömeg hatóanyag-expozícióra gyakorolt hatása miatt a nagyon alacsony testtömegű betegek dózistitrációja során különleges körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.4 pont).

A rivasztigmin (és a NAP266-90 metabolit) expozíció (AUC∞) akkor volt a legmagasabb, amikor a transzdermális tapaszt a hát felső részére, a mellkasra vagy a felkarra ragasztották, és körülbelül 20-30%-kal alacsonyabb volt, amikor a hason vagy a combon alkalmazták.

Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél a rivasztigmin vagy a NAP226-90 metabolit plazma akkumulációja nem volt releváns, eltekintve attól, hogy a transzdermális tapaszal végzett kezelés mellett a plazmaszintek a második napon magasabbak voltak, mint az elsőn.

Eloszlás
A rivasztigmin gyengén kötődik a plazmafehérjékhez (körülbelül 40%). Teljes mértékben átjut a vér-agy gáton, látszólagos megoszlási térfogata 1,8–2,7 l/ttkg között van.

Biotranszformáció
A rivasztigmin gyorsan és nagymértékben metabolizálódik, látszólagos eliminációs felezési ideje a plazmában körülbelül 3,4 óra a transzdermális tapasz eltávolítása után. Az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozta (flip-flop kinetika), ami megmagyarázza a transzdermális tapasz utáni hosszabb t1/2 értéket (3,4 óra) a szájon át történő vagy intravénás alkalmazáshoz viszonyítva (1,4-1,7 óra). A metabolizmus elsődleges útja a kolinészteráz által mediált hidrolízis NAP226-90 metabolittá. *In vitro* ez a metabolit minimális mértékben (<10%) acetilkolin-észteráz-gátló hatású. Az *in vitro* és állatkísérletek eredményeire alapozva a főbb citokróm P450 izoenzimek minimális mértékben vesznek részt a rivasztigmin metabolizmusában. 0,2 mg intravénás dózis alkalmazása után a rivasztigmin teljes plazma clearance-e körülbelül 130 liter/óra volt, ez 2,7 mg intravénás dózis beadását követően 70 liter/órára csökken, ami összhangban áll a rivasztigmin eliminációjának telítődéséből adódó nem-lineáris, az arányosnál nagyobb mértékű farmakokinetikájával.

A metabolit és az alapvegyület AUC∞ értékeinek aránya közel 0,7 volt a transzdermális tapasz alkalmazása után, szemben a szájon át történő alkalmazás utáni 3,5 értékkel, ami arra utal, hogy a transzdermális kezelést követően sokkal kisebb mértékű metabolizmus következett be, mint a szájon át történő terápiasorán. A transzdermális tapasz alkalmazását követően kevesebb NAP226-90 képződik, valószínűleg a preszisztémás metabolizmus (hepaticus first-pass effektus) hiánya miatt, szemben a szájon át történő alkalmazással.

Elimináció
A vizeletben nyomokban található változatlan rivasztigmin. A transzdermális tapasz alkalmazása után az elimináció legfőbb útja a metabolitok vesén keresztüli kiválasztása. ^{14}C-rivasztigmin *per os* adagolását követően a vesén keresztül történő elimináció 24 órán belül gyors és lényegében teljes volt (>90%). A beadott dózis kevesebb, mint 1%-a választódik ki a széklettel.

Idős betegek
Az életkor nem befolyásolta a rivasztigmin-expozíciót a rivasztigmin transzdermális tapasszal kezelt, Alzheimer-kórban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás
A rivasztigmin transzdermális tapaszt nem vizsgálták májkárosodott betegeknél. *Per os* alkalmazást követően az enyhe-közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a rivasztigmin Cmax értéke kb. 60%-kal volt magasabb, AUC értéke pedig több, mint kétszerese volt az egészséges alanyoknál mért értékeknek.

Vesekárosodás
A rivasztigmin transzdermális tapaszt nem vizsgálták vesekárosodott betegeknél. *Per os* alkalmazás után, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő Alzheimeres betegeknél a rivasztigmin Cmax és AUC értéke több mint kétszerese volt annak, amit az egészséges alanyok esetében mértek. A

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

rivasztigmin Cmax és AUC értéke azonban súlyos vesekárosodásban szenvedő Alzheimeres betegeknél nem változott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekkel, patkányokkal, nyulakkal, kutyákkal és törpesertésekkel végzett *per os* és helyi ismételt-dózis toxicitási vizsgálatokban csak a túlzott farmakológiai aktivitás miatti hatásokat észlelték. Célszervekre gyakorolt toxicitást nem figyeltek meg.

A rivasztigmin a standard *in vitro* és *in vivo* tesztsorozatban nem bizonyult mutagénnek, kivéve a humán perifériás lymphocytákban a maximális várható klinikai expozíciónál 10^4-szer nagyobb dózis alkalmazásával végzett kromoszómaaberrációs vizsgálatot. Az *in vivo* micronucleus teszt negatív volt.

Egerekben *per os* és helyi, patkányokban *per os* végzett vizsgálatokban a maximális tolerált dózis alkalmazása mellett sem találtak karcinogén hatásra utaló bizonyítékokat. A rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója körülbelül egyenértékű volt a humán expozícióval a legmagasabb dózisú rivasztigmin kapszulák és transzdermális tapaszok alkalmazása mellett.

Állatokban a rivasztigmin átjutott a placentán és kiválasztódott az anyatejbe. Vemhes patkányok és nyulak esetében az orálisan alkalmazott rivasztigmin kapcsán nem észleltek teratogén potenciált. Vemhes állatokon nem végeztek specifikus bőrvizsgálatokat.

A rivasztigmin transzdermális tapaszok nem voltak fototoxikusak. Néhány más bőrtoxicitási vizsgálatban enyhe irritációt figyeltek meg a laboratóriumi állatok bőrén, beleértve a kontroll állatokat is. Ez arra utalhat, hogy a rivasztigmin transzdermális tapasz a betegeknél enyhe erythemát válthat ki. Az elsődleges szemirritációs vizsgálatokban nyulak szemébe juttatott rivasztigmin a kötőhártya kivörösödését és duzzadását, szaruhártyahomályokat és miosist okozott, amelyek 7 napon keresztül megmaradtak. Ennek megfelelően a betegnek/gondozóinak a tapasz alkalmazását követően kerülniük kell a szem megérintését (lásd 4.4 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hátlap réteg:
- poliészter és etil-vinil-acetát

A gyógyszert tartalmazó tapadó (DIA) mátrix
- Tapadó akrilát kopolimer
- Izopropil-mirisztát

Leválasztható fólia:
- poliészter

6.2 Inkompatibilitások

A transzdermális tapasz tapadóképességének megőrzése érdekében nem szabad krémet, testápolót vagy hintőport alkalmazni azon a bőrfelületen, amelyre a tapaszt felragasztják.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Laminált, papír/alumínium/akrilonitril-metakrilát kopolimer összetevőkből készült hegesztéssel lezárt tasak. Egy tasak egy transzdermális tapaszt tartalmaz.

7, 30, 60 vagy 90 tasakot tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A felhasznált transzdermális tapaszokat az öntapadós oldalával egymás felé kell félbehajtani, vissza kell tenni az eredeti tasakba és biztonságos módon, gyermekektől elzárva kell kidobni. A használt vagy fel nem használt transzdermális tapaszok megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani, vagy vissza kell jutattni a gyógyszertárba.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Az engedélyezés időpontjában erre a gyógyszerre vonatkozóan nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azonban köteles erre a gyógyszerre vonatkozóan időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket benyújtani, ha a termék szerepel a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista).

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes nemzeti hatósággal történő egyeztetést és megállapodást követően biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD. forgalomba kerül, a transzdermális tapasz forgalomba hozatalakor és azt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

követően minden, a RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD.-t várhatóan felírni szándékozó orvost ellát egy információs csomaggal, amely a következő anyagokat tartalmazza:

- Alkalmazási előírás
- Betegek számára készült emlékeztető kártya
- A betegek számára készült emlékeztető kártyában a betegeknek és a gondozóknak szánt utasítások

A betegek számára készült emlékeztető kártyának az alábbi, kulcsfontosságú információkat kell tartalmaznia:

- Vegye le az előző tapaszt, mielőtt felhelyez EGY új tapaszt.
- Naponta csak egy tapaszt helyezzen fel.
- Ne vágja szét a tapaszt.
- A tapaszt a tenyerével legalább30 másodpercig határozottan nyomja a kiválasztott felületre.
- Miként kell használni az emlékeztető kártyát a tapasz-felhelyezés illetve eltávolítás időpontjának rögzítésére.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz
rivasztigmin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,17 mg rivasztigmin 4,15 cm^2-es transzdermális tapaszonként, amelyből a felszabaduló mennyiség 4,6 mg/24 óra.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Poliésztert, etil-vinil-acetátot, tapadó akrilát kopolimert és izopropil-miriszt átot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 transzdermális tapasz
30 transzdermális tapasz
60 transzdermális tapasz
90 transzdermális tapasz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Transzdermális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz
rivasztigmin
Transzdermális alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Tasakonként 1 db transzdermális tapasz.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta csak egy tapaszt helyezzen fel. Az előző tapaszt távolítsa el, mielőtt felhelyez EGY darab új tapaszt.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz
rivasztigmin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14,33 mg rivasztigmin 8,3 cm^2-es transzdermális tapaszonként, amelyből a felszabaduló mennyiség 9,5 mg/24 óra.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Poliésztert, etil-vinil-acetátot, tapadó akrilát kopolimert és izopropil-miriszt átot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 transzdermális tapasz
30 transzdermális tapasz
60 transzdermális tapasz
90 transzdermális tapasz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Transzdermális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz
rivasztigmin
Transzdermális alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Tasakonként 1 db transzdermális tapasz.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta csak egy tapaszt helyezzen fel. Az előző tapaszt távolítsa el, mielőtt felhelyez EGY darab új tapaszt.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz
rivasztigmin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. hatóanyaga a rivasztigmin.

A rivasztigmin az úgynevezett kolinészteráz-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Az Alzheimer-típusú szellemi hanyatlásban (demenciában) szenvedő betegeknél bizonyos idegsejtek elpusztulnak az agyban, ami az acetilkolin nevű ingerületátvivő anyag (egy olyan vegyület, ami lehetővé teszi, hogy az idegsejtek kommunikáljanak egymással) alacsony szintjét eredményezi. A rivasztigmin úgy hat, hogy gátolja az acetilkolint lebontó enzimeket: az acetilkolin-észterázt és a butirilkolin-észterázt. Ezeknek az enzimeknek a gátlásával a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. lehetővé teszi, hogy az acetilkolin szintje növekedjen az agyban, ezzel segíti csökkenteni az Alzheimer-kór tüneteit.

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az enyhe -/ közepesen súlyosos Alzheimer-típusú demencia kezelésére, ami egy folyamatosan súlyosbodó agyi betegség, ami fokozatosan rontja a memóriát, az intellektuális képességeket, és hatással van a viselkedésre.

2. Tudnivalók a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t
- ha allergiás a rivasztigminre, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha valaha allergiás reakciója jelentkezett hasonló típusú gyógyszerre (karbamát származékokra).
- ha Önnél a tapasz méretén túlterjedő bőrreakció jelentkezik, ha fokozott helyi reakciója van (például hólyagképződés, fokozódó bőrgyulladás, vizenyő), és ha ez a transzdermális tapasz eltávolítása utáni 48 órán belül nem javul.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, erről számoljon be orvosának és ne alkalmazza a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszt.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:
- ha Önnek szívritmuszavara van vagy volt bármikor a múltban.
- ha Önnek aktív gyomorfekélye van vagy volt bármikor a múltban.
- ha Önnek vizeletürítési zavara van vagy volt bármikor a múltban
- ha Ön görcsrohamokban szenved vagy szenvedett bármikor a múltban
- ha Ön asztmában vagy súlyos légzőszervi megbetegedésben szenved, illetve szenvedett bármikor a múltban.
- ha végtagremegése van.
- ha Önnek alacsony a testtömege.
- ha olyan emésztőrendszeri tüneteket tapasztal, mint pl. a hányinger, hányás és hasmenés. Kiszáradás (túl nagy folyadékveszteség) léphet fel, ha a hányás vagy a hasmenés hosszan elhúzódik.
- ha májműködés-károsodása van.

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, szükség lehet arra, hogy orvosa a gyógyszerszedés idején szorosabb megfigyelés alatt tartsa Önt.

Amennyiben több napja nem alkalmazta már a tapaszt, ne helyezze fel a következőt, amíg nem beszélt kezelőorvosával.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. gyermekgyógyászati betegeknél nem alkalmazható Alzheimer-kór kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kölcsönhatásba léphet az úgynevezett antikolinerg gyógyszerekkel (gyomorgörcs enyhítésére vagy a Parkinson-kór kezelésére, illetve az utazási betegségként ismert állapot megelőzésére szolgáló készítményekkel).

Ha a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz alkalmazása alatt bármilyen sebészeti beavatkozás válik szükségessé, mondja el az orvosnak, hogy ezt a gyógyszert használja, mivel a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. fokozhatja az altatás során használatos izomlazítók némelyikének hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Ha Ön terhes vagy szopik, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Amennyiben Ön terhes, mérlegelni kell a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz alkalmazásának előnyeit a magzatra gyakorolt lehetséges hatásokkal szemben. A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha az feltétlenül szükséges.

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasszal végzett kezelés alatt nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy a betegsége lehetővé teszi-e a biztonságos gépjárművezetést vagy gépek kezelését. A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz ájulást vagy nagyfokú zavartságot okozhat. Ha Ön úgy érzi, hogy el fog ájulni vagy zavartnak érzi magát, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, továbbá ne végezzen egyéb, figyelmet igénylő tevékenységet.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

3. Hogyan kell alkalmazni a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t?

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak és az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

FONTOS:
- **Vegye le az előző tapaszt, mielőtt felhelyez EGY új tapaszt.**
- **Csak egy tapaszt használjon naponta.**
- **Ne vágja darabokra a tapaszt.**
- **Legalább 30 másodpercig nyomja le erőteljesen a tapaszt a tenyerével.**

Miként kell a kezelést elkezdeni
Kezelőorvosa fogja megmondani, hogy melyik Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz a legalkalmasabb az Ön számára.
- A kezelést általában az Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra tapasszal kezdik.
- Az ajánlott napi adag a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra tapasz. Ha ezt Ön jól tűri, a kezelőorvos mérlegelheti az adag 13,3 mg/24 óra tapaszra történő emelését (ezt a hatáserősséget az 3M Health Care Ltd. jelenleg nem forgalmazza, de más forgalmazóktól beszerezhető).
- Egyszerre csak egy Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszt szabad viselnie, és 24 óra elteltével a transzdermális tapaszt egy újra kell cserélnie.

A kezelés során orvosa az Ön egyéni igényeinek megfelelően módosíthatja a gyógyszer adagolását.

Amennyiben három napja nem alkalmazta már a tapaszt, ne ragasszon fel egy újabbat, amíg nem beszélte meg kezelőorvosával. A transzdermális tapasszal végzett kezelés ugyanazzal az adaggal folytatható, ha a kezelést nem szakították meg három napnál hosszabb ideig. Egyéb esetekben kezelőorvosa a kezelést a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra tapasszal fogja újra kezdeni.

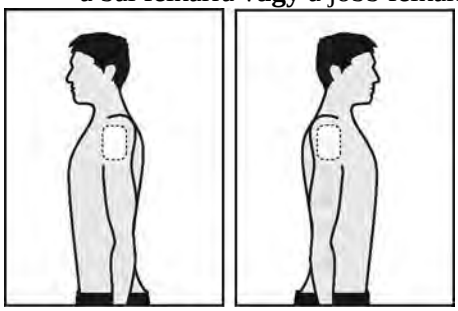
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. alkalmazható étellel, itallal és alkohollal együtt.

Hova kell felragasztani a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszt?
- Mielőtt felragasztja a tapaszt, győződjön meg arról, hogy a bőre tiszta, száraz és szőrtelen, mentes minden púdertől, olajtól, testápolótól vagy krémtől, amelyek megakadályozhatnák a tapasz megfelelő tapadását a bőréhez, továbbá mentes minden sérüléstől, kiütéstől és/vagy irritációtól.
- **Óvatosan távolítsa el az előzőleg felhelyezett tapaszt mielőtt újat helyez fel.** A testén lévő több tapasz következtében, megnövekedett gyógyszerhatásnak lehet kitéve, ami veszélyessé válhat.
- **EGY** tapaszt ragasszon fel naponta az alábbi ábrában megjelölt lehetséges helyek közül **CSAK EGYRE**:

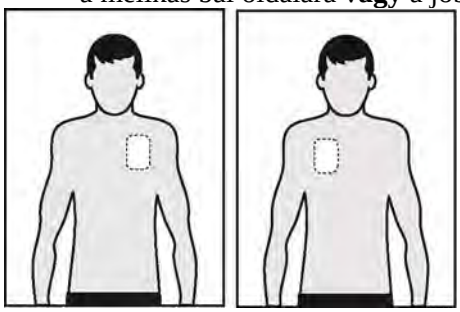
Az előző tapaszt 24 óránként távolítsa el, mielőtt felhelyez EGY új tapaszt az alábbi lehetséges helyek közül CSAK EGYRE.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

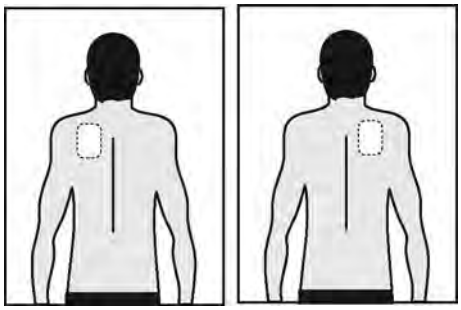
- a bal felkarra **vagy** a jobb felkarra



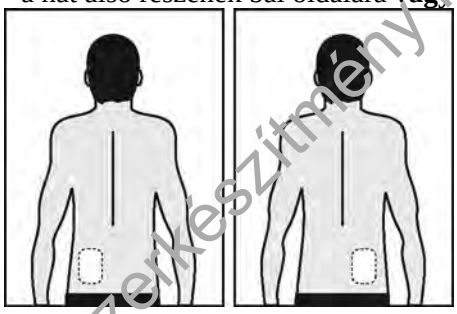
- a mellkas bal oldalára **vagy** a jobb oldalára (**az emlők kihagyásával**)



- a hát felső részének bal oldalára **vagy** a jobb oldalára



- a hát alsó részének bal oldalára **vagy** a jobb oldalára



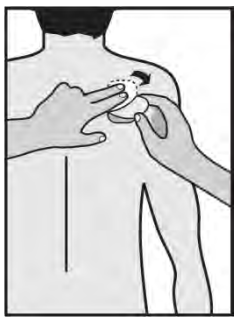
Amikor tapaszt cserél, az előző napi tapaszt le kell vennie, mielőtt az új tapaszt minden alkalommal más bőrterületre felhelyezi (pl. az egyik napon a jobb testfélre, a következő napon a bal testfélre, aztán az egyik napon a felsőtestre, majd a következő napon a hát alsó részére). Ugyanarra a bőrterületre 14 napon belül ne helyezzen fel új tapaszt kétszer.

Hogyan kell felhelyezni a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszát?
A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. tapasz vékony, átlátszó vagy áttetsző műanyag tapasz, amely a bőrhöz tapad. Minden tapasz egy tasakban található, amely védi azt a felhelyezéséig. Ne nyissa ki a tasakot és ne vegye ki a tapaszt, csak közvetlenül a felragasztása előtt.

Egy új tapasz felhelyezése előtt óvatosan távolítsa el az előzőt.

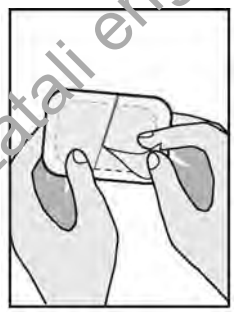
A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Kérjük, hogy a kezelést első alkalommal elkezdő betegek, valamint a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t a kezelés megszakítása után újra elkezdő betegek a műveletet kezdjék a második képpel.



- Minden tapasz külön, lezárt védőtasakban található. Csak akkor nyissa ki a tasakot, ha készen áll a tapasz felragasztására.
  Tépje fel a tasakot a jelölés mentén, és vegye ki belőle a tapaszt. A tasak két helyen is feltéphető.

- A tapasz ragadós oldalát egy védőréteg borítja.
  Húzza le a védőréteg egyik felét, és ne érjen az ujjával a tapasz ragadós részéhez.



- A tapasz ragadós oldalát ragassza a hát felső vagy alsó részére, a felkarra vagy mellkasra, és ezt követően húzza le a védőréteg másik felét is.

- Ezt követően legalább 30 másodpercig nyomja le erőteljesen a tapaszt a tenyerével, hogy a szélei jól odatapadjanak a bőrhöz.

Ha az segíti Önt, akkor egy vékony golyóstollal ráírhatja a tapaszra például azt, hogy a hét melyik napján alkalmazza.

A tapaszt folyamatosan kell viselnie az új tapaszcsere idejéig. Az új tapasz felragasztásakor kipróbálhat egy új területet, amíg meg nem találja azokat a helyeket, amelyek az Ön számára a legkényelmesebbek, illetve ahol a ruházat sem dörzsöli a tapaszt.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Hogyan kell eltávolítani a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszt?
A tapasz egyik szélét óvatosan húzva lassan távolítsa el a bőréről. Abban az esetben, ha a bőrén ragasztó marad, meleg vízzel és bőrkímélő szappannal óvatosan mossa le a területet, vagy az eltávolításához használjon babaolajat. Nem szabad alkoholt vagy más oldószert (körömlakklemosó vagy egyéb oldószer) alkalmazni.

A tapasz eltávolítása után szappannal és vízzel kezet kell mosnia. A szemekkel történ érintkezés esetén, vagy ha a tapasszal való foglalkozást követően a szemek kivörösödnek, bő vízzel azonnal ki kell mosni azokat, és ha a tünetek nem szűnnek meg, orvosi segítséget kell kérni.

Viselhető a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapasz fürdés, úszás vagy napon tartózkodás során?
- A fürdés, úszás vagy zuhanyozás nem befolyásolja a tapasz alkalmazását. Gondoskodjon arról, hogy a tapasz ne essen le ezen tevékenységek alatt.
- A tapaszt hosszabb ideig ne érje semmilyen külső hőhatás (pl. túlzott napsütés, szauna, szolárium).

Mi a tennivaló, ha leesik a tapasz?
Ha a tapasz leesik, a nap hátralevő részére ragasszon fel egy újat, majd másnap a szokásos időben cserélje ki.

Mikor és mennyi ideig kell viselnie a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transzdermális tapaszt?
- Ahhoz, hogy a kezelés kifejthesse előnyös hatását, minden nap egy új tapaszt kell felragasztania, lehetőleg azonos időben.
- Egyszerre csak egy Rivastigmine 3M Health Care Ltd. tapaszt viseljen, és 24 óra elteltével cserélje ki a tapaszt egy újra.

Ha az előírtnál több Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t alkalmazott
Ha véletlenül egynél több tapaszt ragasztott fel, távolítsa el az összes tapaszt a bőréről és tudassa orvosával, hogy véletlenül több tapaszt alkalmazott. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul. Egyes betegek, akik véletlenül túl nagy adag Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t kaptak hányingert, hányást, hasmenést, magas vérnyomást és hallucinációkat tapasztaltak. Lassú szívverés és ájulás szintén előfordulhat.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t
Ha észreveszi, hogy elfelejtette felragasztani a tapaszt, azonnal ragasszon fel egyet. A következő tapaszt másnap a szokásos időben ragassza fel. Ne alkalmazzon két tapaszt a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivastigmine 3M Health Care Ltd. alkalmazását
Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha abbahagyja a tapasz alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakrabban tapasztalhat mellékhatásokat a kezelés kezdetekor és az adagok növelésekor. A mellékhatások általában lassan megszűnnek, ahogyan szervezete alkalmazkodik a gyógyszerhez.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Távolítsa el a tapaszt és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja, melyek súlyosak is lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- étvágytalanság
- szédülés
- izgatottság érzés vagy álmosság
- vizelettartási zavar (a vizelet visszatartásának képtelensége)

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
- szívritmuszavar, mint pl. túl lassú szívverés
- nem létező dogok látása (hallucináció)
- gyomorfekély
- kiszáradás (nagyfokú folyadékvesztés)
- hiperaktivitás (nagyfokú aktivitás, nyugtalanság)
- agresszió

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- elesés

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- a karok és lábak merevsége
- kézremegés

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- allergiás reakció a tapasz alkalmazásának helyén, mint pl. hólyagok, bőrgyulladás
- a Parkinson-kór jeleinek–pl. remegés, merevség és csoszogás - romlása
- hasnyálmirigy-gyulladás – a tünetek közé tartozik a has felső részének súlyos fájdalma melyet gyakran hányinger vagy hányás kísér
- gyors vagy rendszertelen szívverés
- magas vérnyomás
- görcsök (rángógörcsök)
- májproblémák (besárgult bőr, a szem fehérje sárgasága, kórosan sötét vizelet vagy megmagyarázhatatlan hányinger, hányás, fáradtság és étvágytalanság)
- a májfunkciós vizsgálatok eredményeiben történő változás
- nyugtalanság érzés

Ha a fenti tünetek bármelyike jelentkezik, távolítsa el a tapaszt, és haladéktalanul értesítse orvosát.

A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kapszula vagy belsőleges oldat alkalmazásakor tapasztalt egyéb mellékhatások a tapasznál is előfordulhatnak:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- fokozott nyálképződés
- étvágytalanság
- nyugtalanság
- általános rossz közérzet
- remegés vagy zavartság
- fokozott verítékezés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
- szívritmuszavar (például gyors szívverés)
- alvászavar
- véletlen elesések

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- görcsrohamok
- bélfekély

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- mellkasi fájdalom - melyet valószínűleg szívkoszorúér–görcs okoz

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- magas vérnyomás
- hasnyálmirigy-gyulladás – a tünetek közé tartozik a has felső részének súlyos fájdalma melyet gyakran hányinger vagy hányás kísér
- béltraktust érintő vérzés – aminek jele vér a székletben vagy a hányadékban
- nem létező dolgok látása (hallucináció)
- súlyos hányás, ami egyes betegeknél a nyelőcső (a szájüreget a gyomorral összekötő cső) repedéséhez vezetett

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tartandó.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha a tasak sérült vagy illetéktelen külső beavatkozásra utaló jelek láthatók rajta.
- Eltávolítása után a tapaszt hajtsa félbe úgy, hogy az öntapadós oldala egymás felé nézzen, és nyomja össze. A használt tapaszt tegye vissza a tasakjába, és úgy dobja ki, hogy gyermekek nem férhessenek hozzá. Ne érintse meg az ujjaival a szemét, és a tapasz eltávolítása után szappannal és vízzel mosson kezet. Ha a lakóhelyén keletkező háztartási szemetet a hulladékkezelő társaság elégeti, akkor a tapaszt kidobhatja a háztartási hulladékkal. Minden más esetben vigye vissza a használt tapaszokat a gyógyszertárba, lehetőség szerint az eredeti csomagolásban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel . Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
- A hatóanyag a rivasztigmin.
  - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 óra transzdermális tapasz: 24 óra alatt 4,6 mg rivasztigmin szabadul fel tapaszonként. A tapasz 4,15 cm^2 felületű és 7,7 mg rivasztigmint tartalmaz.
  - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz: 24 óra alatt 9,5 mg rivasztigmin szabadul fel tapaszonként. A tapasz 8,3 cm^2 felületű és 14,33 mg rivasztigmint tartalmaz.

- Egyéb összetevők a poliészter, etil-vinil-acetát, tapadó akrilát kopolimer és izoppropil-mirisztát.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Milyen A Rivastigmine 3M Health Care Ltd. külleme és mit tartalmaz a csomagolás
A transzdermális tapaszok négyszögletesek, megközelítőleg 2,5 cm × 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 óra transzdermális tapasz) vagy 3,5 cm × 2,6 cm méretűek (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz), lekerekített sarkokkal.
Minden tapasz három rétegből áll: a hátlapból, a gyógyszert tartalmazó tapadó rétegből és egy átlátszó, leválasztható rétegből. A hátlap átlátszó vagy áttetsző, rajta ismétlődő „R5” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 óra transzdermális tapasz) vagy „R10” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 óra transzdermális tapasz) felirattal.

Lezárt tasakonként egy transzdermális tapasz. A tapaszok 7, 30, 60 és 90 tasakot tartalmazó csomagolásban kerülnek forgalomba. Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Nagy-Britannia

Gyártó
Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt