

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðaplástur losar 4,6 mg af rivastigmini á 24 klst. Hver 4,15 cm² forðaplástur inniheldur rivastigmin 7,17mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðaplástur.

Ferhyrdir plástrar, um það bil 2,5 cm sinnum 1,8 cm með ávölum hornum. Sérhver plástur er gerður úr samsetningu af gegnsæju lagi eða borða sem hægt er að fjarlægja, virku lagi sem inniheldur viðloðandi grisju með grunnmassa sem inniheldur lyf (DIA), og verndandi baklagi. Baklagið er gegnsætt yfir í hálfgegnsett, og merkt með „R5” í endurteknu munstri.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn einkennum vægs til í meðallagi alvarlegu Alzheimerssjúkdóms.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu í greiningu og meðferð Alzheimersvitglapa á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Greining skal vera í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Líkt og við á um alla meðferð sem hafin er hjá sjúklingum með vitglöp, skal ekki hefja meðferð með rivastigmini nema umönnunaraðili veiti meðferðina og fylgist reglulega með henni.

Skammtar

Forðaplástrar	Losunarhraði rivastigmins <i>in vivo</i> á hverjum 24 klst.
Rivastigmine 4,6 mg/24 klst.	4,6 mg
Rivastigmine 9,5 mg/24 klst.	9,5 mg
Rivastigmine 13,3 mg/24 klst.*	13,3 mg

*Markaðsleyfi fyrir Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 klst. plástra er ekki til staðar. Lyfið gæti verið fánlegt í þessum styrkleika frá öðrum markaðsleyfishöfum.

Upphafsskammtur

Hefja skal meðferð með 4,6 mg/24 klst.

Viðhaldsskammtur

Eftir að minnsta kosti fjögurra vikna meðferð og ef meðferðin þolist vel að mati læknisins sem hefur umsjón með meðferðinni, á að auka 4,6 mg/24 klst. skammtinn í 9,5 mg/24 klst., sem er ráðlagður virkur skammtur, og halda áfram að nota hann svo lengi sem sjúklingur hefur áframhaldandi ávinning af meðferðinni.

Skammtaaukning

9,5 mg/24 klst. er ráðlagður daglegur virkur skammtur, sem halda skal áfram að nota svo lengi sem sjúklingur hefur áframhaldandi ávinning af meðferðinni. Ef lyfið þolist vel og eingöngu eftir að minnsta kosti sex mánaða meðferð með 9,5 mg/24 klst. getur læknirinn sem stjórnar meðferðinni ákveðið að auka skammtinn í 13,3 mg/24 klst. hjá sjúklingum sem sýnt hafa marktæka aukningu á vitglöpum (þ.e. lækun á MMSE) og/eða skerðingu á færni (samkvæmt mati læknis) meðan þeir voru á meðferð með ráðlögðum daglegum virkum skammti, sem er 9,5 mg/24 klst. (sjá kafla 5.1).

Endurmeta skal klínískt gagn rivastigmis reglulega. Einnig skal íhuga að hætta meðferð þegar meðferðaráhrif eru ekki lengur greinanleg.

Ef fram koma aukaverkanir á meltingarfæri skal tímabundið tjúfa meðferðina þar til aukaverkanirnar eru horfnar. Hefja má meðferðina með forðaplástrinum að nýju með sama skammti, ef meðferðin hefur ekki verið rofin lengur en í þrjá daga. Að öðrum kosti skal hefja meðferðina að nýju með 4,6 mg/24 klst.

Ef skipt er úr meðferð með hylkjum eða mixtúru, lausn yfir í meðferð með forðaplástrum. Þar sem útsetning er sambærileg eftir gjöf lyfjaforma rivastigmis til inntöku og til notkunar um húð (sjá kafla 5.2) má hjá sjúklingum í meðferð með rivastigmin hylkjum eða mixtúru lausn, skipta yfir í meðferð með Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrum sem hér segir:

- Hjá sjúklingum sem nota 3 mg/sólarhring af rivastigmini til inntöku má skipta yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur.
- Hjá sjúklingum sem nota 6 mg/sólarhring af rivastigmini til inntöku má skipta yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur.
- Hjá sjúklingum sem nota stöðugan 9 mg/sólarhring skammt af rivastigmini til inntöku, sem þolist vel, má skipta yfir í 9,5 mg/24 klst. forðaplástur. Ef að 9 mg/sólarhring skammtur hefur ekki verið stöðugur og þolist ekki vel, er mælt með því að skipta yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur.
- Hjá sjúklingum sem nota 12 mg/sólarhring af rivastigmini til inntöku má skipta yfir í 9,5 mg/24 klst. forðaplástur.

Eftir að skipt hefur verið yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástra, að því gefnu að þeir þolist vel eftir að minnsta kosti fjögura vikna meðferð, skal auka 4,6 mg/24 klst. skammtinn í 9,5 mg/24 klst. sem er ráðlagður virkur skammtur.

Ráðlagt er að setja fyrsta forðaplásturinn á daginn eftir síðasta skammt sem tekinn var inn.

Sérstakir sjúklingahópar

- Börn: Notkun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimer'ssjúk í 6 mi.
- Sjúklingar sem eru léttari en 50 kg: Gæta skal sérstakrar varúðar við skammtaaukningu í stærri skammti en ráðlagðan virkan skammt sem er 9,5 mg/24 klst., hjá sjúklingum sem eru léttari en 50 kg (sjá kafla 4.4). Vera má að þeir fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana.
- Skert lifrarstarfsemi: Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þó skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum eins og komið hefur í ljós með lyfjaformin til inntöku, fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaáðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4 og 5.2).
- Skert nýrnastarfsemi: Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þó skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum eins og komið hefur í ljós með lyfjaformin til inntöku, fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaáðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrnastarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Forðaplástrana skal setja daglega á hreina, þurra, hárlausa, óskaddaða, heilbrigða húð á efri eða neðri hluta baks, upphandlegg eða bringu, á stað þar sem hann nuddast ekki við þröng fót. Ekki er ráðlagt að setja forðaplásturinn á læri eða kvið vegna þess að komið hefur í ljós að aðgengi rivastigmis er minna þegar forðaplásturinn er settur á þessi svæði líkamans.

Ekki má setja forðaplásturinn á húð sem er rauð, ert eða rofin. Til að draga úr hættu á ertingu í húðinni skal forðast að setja plástur á nákvæmlega sama stað á húðinni og notaður hefur verið síðustu 14 sólarhringa.

Leiðbeina skal sjúklingum og umönnunaraðilum um mikilvægar notkunarleiðbeiningar:

- Á hverjum degi skal fjarlægja plásturinn sem settur var á daginn áður, áður en nýr plástur er settur á (sjá kafla 4.9).
- Skipta skal um plástur eftir 24 klst. Einungis skal nota einn plástur í einu (sjá kafla 4.9).
- Þrýsta skal plástrinum þétt að húðinni, með lófanum, í að minnsta kosti 30 sekúndur þar til brúnirnar festast vel.
- Ef plásturinn dettur af, skal setja nýjan plástur á, fyrir það sem eftir er af deginum, síðan á að skipta um plástur á sama tíma og venjulega daginn eftir.
- Plásturinn má vera á húðinni við daglegar athafnir, þar með talið við böð og í heitu veðri.
- Plásturinn má ekki verða fyrir hita í langan tíma frá neinum utanaðkomandi hitagjöfum (t.d. miklu sólarljósi, gufubaði, ljósalömpum).
- Ekki skal klippa plásturinn í sundur.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, rivastigmini, fyrir öðrum carbamatafleiddum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Fyrri saga um viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarráttur við notkun

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eykst yfirleitt eftir því sem skammtar verða stærri, einkum við skammtabreytingar. Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 4,6 mg/24 klst.

Misnotkun lyfsins og mistök við skömmtun sem leiða til ofskömmtunar

Misnotkun lyfsins og mistök við skömmtun rivastigmin forðaplástra hafa leitt til alvarlegra aukaverkana, sem í sumum tilvikum hafa leitt til sjúkrahúsinnlagnar, og í mjög sjaldgæfum tilvikum leitt til dauða (sjá kafla 4.9). Flest tilvik misnotkunar lyfsins og mistaka við skömmtun hafa falið í sér að gamli plásturinn var ekki fjarlægður þegar nýr var settur á og margir plástrar voru notaðir á sama tíma. Leiðbeina verður sjúklingum og umönnunaraðilum þeirra um mikilvægar notkunarleiðbeiningar fyrir Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra (sjá kafla 4.2).

Meltingarfærakvillar

Meltingarfærakvillar, t.d. ógleði, uppköst og niðurgangur eru skammtaháðir og geta komið fram við upphaf meðferðar og/eða við stækkun skammta (sjá kafla 4.8). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá konum. Sjúklinga sem eru með einkenni ofþornunar vegna langvarandi uppkasta eða niðurgangs má meðhöndla með vökvagjöf í æð og skammtaminnkun eða með því að stöðva meðferð ef þeir greinast og fá meðferð fljótt. Ofþornun getur haft alvarlegar afleiðingar.

Þyngdartap

Sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm geta léttst við meðferð með kólnesterasahemlum, þar með talið rivastigmini. Fylgjast skal með líkamsþyngd sjúklings meðan á meðferð með Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrum stendur.

Aðrar aukaverkanir

Gæta skal varúðar þegar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrar eru notaðir:

- handa sjúklingum sem hafa sjúkan sínushnútt eða aðrar leiðslufláttar (leiðslurof í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 4.8);
- handa sjúklingum með virkt maga- eða skeifugarnarsár og sjúklingum sem hafa tilhneigingu til þessara sjúkdóma, því rivastigmin getur valdið aukinni seytingu magasýru (sjá kafla 4.8);
- handa sjúklingum sem hafa tilhneigingu til að fá þvagteppu eða krampa, því kólnvirk lyf geta leitt til eða valdið versnun þessara sjúkdóma;
- handa sjúklingum með sögu um astma eða lungateppu.

Viðbrögð í húð á plástursstað

Viðbrögð í húð á plástursstað geta komið fram við notkun rivastigmin plásturs og eru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil. Veita skal sjúklingum og umönnunaraðilum upplýsingar varðandi þessi atriði.

Viðbrögðin benda í sjálfu sér ekki til næmingar (sensitisation). Hinsvegar getur notkun rivastigmin plásturs leitt til ofnæmissnertihúðbólgu.

Það ætti að vekja grun um ofnæmissnertihúðbólgu ef viðbrögð í húð á plástursstað breiðast út fyrir plásturssvæðið, ef vísbendingar eru um svæsnari staðbundin viðbrögð (t.d. vaxandi þáðroða, bjúg, húðnabba, smáblöðrur) og ef einkennin minnka ekki verulega innan 48 klst. eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður. Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Sjúklingum sem fá viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs og sem þurfa áfram á meðferð með rivastigmini að halda skal einungis skipt yfir á meðferð með rivastigmini til inntöku að undangengnu neikvæðu ofnæmissnerti og undir nánu lækisfræðilegu eftirliti. Mögulegt er að sumir sjúklingar sem eru næmir fyrir rivastigmini við útsetningu fyrir rivastigmin plástri geti ekki notað nokkuð annað lyfjaform rivastigmins.

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá að sjúklingar hafi fengið útbreidd ofnæmissnertihúð við notkun rivastigmins, óháð íkomuleið (til inntöku, um húð). Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Önnur varnaðarorð og varúðarráðstafanir

Rivastigmin getur aukið eða valdið utanáhrýttueinkennum.

Forðast skal snertingu við augu eða meðhöndlun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra (sjá kafla 5.3). Þvo skal hendur með sæpu og vatni eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður. Ef snerting verður við augu eða ef augu verða rauð eftir að plásturinn hefur verið meðhöndlaður, skal tafarlaust hreinsa þau með miklu vatni og leita lækisástoðar ef einkennin ganga ekki til baka.

Sérstakir sjúklinganópar

- Vera má að sjúklingar sem eru léttari en 50 kg fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana (sjá kafla 4.2). Auka skal skammta varlega og hafa eftirlit með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana (t.d. mikillar ógleði eða uppkasta) og íhuga að minnka viðhaldsskammt í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur ef slíkar aukaverkanir koma fram.
- Skert lifrarstarfsemi: Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Íhuga skal að nota 4,6 mg/24 klst. forðaplástur bæði sem upphafsskammt og **hámarksskammt** hjá þessum sjúklingum.
- Skert nýrnastarfsemi: Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrnastarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Íhuga skal að nota 4,6 mg/24 klst. forðaplástur bæði sem upphafsskammt og **hámarksskammt** hjá þessum sjúklingum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á milliverkunum með Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrum.

Rivastigmin er kólnesterasahemill og getur sem slíkur aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja af flokki succinylcolins, meðan á svæfingu stendur. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar valin eru svæfingalyf. Íhuga má hugsanlegar skammtabreytingar eða að gera hlé á meðferðinni ef það er talið nauðsynlegt.

Með tilliti til lyfhrifa ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólnírvirkum efnum og það getur truflað verkun andkólnírvirkra lyfja.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu ekki fram neinar lyfjahvarfamilliverkanir milli rivastigmis til inntöku og digoxins, warfarins, diazepams eða fluoxetins. Notkun rivastigmis til inntöku truflar ekki áhrif warfarins á lengingu protrombintíma. Þegar rivastigmin til inntöku og digoxin voru notuð samhliða, komu ekki fram nein óæskileg áhrif á leiðni í hjarta.

Samhliða notkun rivastigmis og algengra lyfja, eins og sýrubindandi lyfja, uppsölustillandi lyfja, sykursýkislyfja, háþrýstingslyfja sem verka á miðtaugakerfið, beta-blokka, kalsíumgangaloka, lyfja sem breyta samdráttarkrafti hjartans, lyfja við hjartaöng, bólgueyðandi gigtarlyfja, estrogena, verkjalyfja, benzodiazepina og andhistamínlyfja, tengdist ekki breytingum á lyfjahvörfum rivastigmis eða aukinni hættu á aukaverkunum sem skiptu máli klínískt.

Á grundvelli umbrota rivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar. Enda þótt það geti hamlað bútýrýlkólnesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknnum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Hjá dýrum berst rivastigmin í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort rivastigmin skilst út í brjóstamjólk. Því ættu konur sem nota rivastigmin ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi eða þroska fósturs/ fósturs fundust hjá rottum og kaninum nema við skammta sem höfðu eituráhrif á móður.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alzheimerssjúkdómur getur smám saman valdið skertri hæfni til aksturs eða dregið úr hæfni til notkunar véla. Ennfremur getur rivastigmin valdið yfirlíði eða óráði. Afleiðing þessa er að rivastigmin hefur ítt eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skal læknir sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklings með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókens tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Viðbrögð í húð á plástursstað (yfirléitt væg eða í meðallagi mikill roði í húð á plástursstað) eru algengustu aukaverkanirnar sem komið hafa fram við notkun rivastigmis forðaplástra. Næst algengustu aukaverkanirnar eru frá meltingarfærum, þar með talið ógleði og uppköst.

Aukaverkanir í töflu 1 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir taldar upp í töflu

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint var frá hjá 854 sjúklingum með Alzheimervitglöp, sem fengu meðferð í slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og virkt lyf, þar sem notaðir voru rivastigmin forðaplástrar í 24-48 vikur og sem fengnar eru úr upplýsingum sem komið hafa fram eftir markaðssetningu.

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Algengar	Þvagfærasýking.
Efnaskipti og næring	
Algengar	Lystarleysi, minnkuð matarlyst.
Sjaldgæfar	Ofþornun.
Geðræn vandamál	
Algengar	Kvíði, þunglyndi, óráð, æsingur.
Sjaldgæfar	Árásargirni.
Tíðni ekki þekkt	Ofskynjanir, óróleiki.
Taugakerfi	
Algengar	Höfuðverkur, yfirið, sundl.
Sjaldgæfar	Skynhreyfiofyrir.
Koma örsjaldan fyrir	Utánstrýtueinkenni.
Tíðni ekki þekkt	Versnun Parkinsonsveiki, krampar.
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hægsláttur.
Tíðni ekki þekkt	Gáttasleglarof, gáttatif, hraður hjartsláttur, heilkenni sjúks sínushnútar.
Æðar	
Tíðni ekki þekkt	Hár blóðþrýstingur.
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur, meltingartruflanir, kviðverkur.
Sjaldgæfar	Magasár.
Tíðni ekki þekkt	Brisbólga.
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga, hækkuð lifrarpróf.
Húð og undirhúð	
Algengar	Útrot
Tíðni ekki þekkt	Kláiði, roði, ofsakláiði, blóðrumyndun, ofnæmishúðbólga, dreifð ofnæmisviðbrögð í húð.
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Þvagleki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Viðbrögð í húð á plástursstað (t.d. roði, kláiði, bjúgur, húðbólga, erting), þróttleysisástand (t.d. þreyta, þróttleysi), hiti, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fall.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þegar stærri skammtar en 13,3 mg/24 klst. voru notaðir í ofangreindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, kom oftast fram svefnleysi og hjartabilun en þegar notuð voru 13,3 mg/24 klst. eða lyfleysa, sem bendir til samhengis milli skammtastærðar og aukaverkana. Hins vegar voru þessi tilfelli ekki tíðari við notkun rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástra en lyfleysu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einungis komið fram við notkun rivastigmin hylkja og mixtúru, lausnar en ekki í klínískum rannsóknum með rivastigmin forðaplástrum: Svefnhöfgi, lasleiki, skjálfti, ringlun, aukin svitamyndun (algengt); skeifugarnarsár, hjartaöng (mjög sjaldgæft); blæðing í meltingarvegi (koma örsjaldan fyrir); og nokkur tilfelli alvarlegra uppkasta leiddu til rofs í vélinda (tíðni ekki þekkt).

Húðerting

Í 24 vikna tvíblindri klínískri, samanburðarrannsókn með lyfleysu voru húðviðbrögð metin í hverri heimsókn, samkvæmt húðertingarmælikvarða sem lagði mat á alvarleika roða, bjúgs, flögnunar, sprungna, kláða og verks/stings/sviða á plástursstað. Algengasta einkennið sem fram kom var roði, sem hvarf innan 24 klst. hjá miklum meirihluta sjúklinga. Í 24 vikna tvíblindu rannsókninni voru algengustu einkennin sem komu fram (húðertingarmælikvarði) við notkun rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra, örlítill (21,8%), vægur (12,5%) eða í meðallagi mikill (6,5%) roði eða örlítill (11,9%), vægur (7,3%) eða í meðallagi mikill (5,0%) kláði. Algengustu alvarlegu einkennin sem komu fram við notkun rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra voru kláði (1,7%) og roði (1,1%). Flest húðviðbrögðin voru staðbundin við plástursstað og aðeins 2,4% þeirra sem voru í 9,5 mg/24 klst. forðaplástra hópnun hættu í rannsókninni vegna þeirra.

Í 48 vikna klínískri rannsókn með virkum samanburði, fréttist af tilvikum húðertingar þegar sjúklingur eða umönnunaraðili tilkynnti aukaverkanir. Þau tilvik húðertingar sem oftast var greint frá á fyrstu 24 vikum tvíblinda tímabilsins með rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástrum og rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástrum, tilgreint í sömu röð, voru húðroði á plástursstað (5,7% samanborið við 4,6%) og kláði á plástursstað (3,6% samanborið við 2,8%). Hlutfallið minnkaði hjá bæði þeim sem fengu rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástra og rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra með tímanum (>24 vikur): húðroði á plástursstað (0,8% samanborið við 1,6%) og kláði á plástursstað (0,4% samanborið við 1,2%), tilgreint í sömu röð. Kláði á plástursstað olli því að 1,1% sjúklinga í hvorum meðferðarhópnum hættu meðferð á 48 vikna tvíblinda leiðarmeðferðartímanum. Viðbrögð á plástursstað voru yfirleitt væg eða í meðallagi alvarleg og voru flokkuð sem alvarleg hjá innan við 2% sjúklinga.

Ekki er hægt að gera beinan samanburð á tíðni húðertingar, sem greint var frá í hverri þessara rannsókna, vegna mismunandi aðferða sem notaðar voru við sönnun upplýsinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Í flestum tilvikum hefur ofskömmtun rivastigmins til inntöku, fyrir slysi, ekki tengst neinum klínískum einkennum og næst allir sjúklinganna héldu áfram meðferð með rivastigmini. Í þeim tilvikum sem einkenni hafa komið fram hefur verið um að ræða ógleði, uppköst og niðurgang, háþrýsting eða ofskynjanir. Einnig geta komið fram hægsláttur og/eða yfirlit vegna þekktra skreyju- taugarörvandi áhrifa kólínesterasahemla á hjartslátt. Í einu tilviki voru 46 mg af rivastigmini tekin inn og eftir hefðbundna stuðningsmeðferð náði sjúklingurinn sér að fullu innan sólarhrings. Greint hefur verið frá ofskömmtun rivastigmin forðaplástra vegna misnotkunar/mistaka við skömmtun (fleiri en einn plástur notaðir í einu) eftir markaðssetningu. Dæmigerð einkenni sem greint hefur verið frá í þessum tilvikum eru svipuð þeim sem komið hafa fram við ofskömmtun rivastigmin lyfjaforma sem ætluð eru til inntöku.

Meðferð

Vegna þess að helmingunartími rivastigmins í plasma er u.þ.b. 3,4 klst. og hömlun á acetylcholinesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með, þegar um er að ræða ofskömmtun án einkenna, að fjarlægja tafarlaust alla Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra og setja ekki forðaplástur á aftur næstu 24 klst. Þegar um ofskömmtun með verulegri ógleði og uppköstum er að ræða, ætti að íhuga notkun uppsölustillandi lyfja. Veita skal meðferð við öðrum aukaverkunum í samræmi við einkenni og eftir þörfum.

Nota má atropin við alvarlegri ofskömmun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropínsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíníska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psychoanaleptica), kólnesterasahemlar, ATC-flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetýl- og bútýrýlkólnesterasahemill af carbamatgerð, sem er talinn auðvelda flutning kólnírvirkra taugaboða með því að hægja á niðurbroti acetýlkólíns sem starfhæfar kólnírvirkar taugafrumur gefa frá sér. Þannig getur rivastigmin haft bætandi áhrif á vitsmunaröskun sem orsakast af kólnírvirkni, þegar um vitglöp sem tengjast Alzheimerssjúkdómi er að ræða.

Rivastigmin verkar á markensímið með því að mynda flétta með samgildu tengi sem getur ensímið óvirkt um tíma. Hjá heilbrigðum ungum körlum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr virkni acetýlkólnesterasa (AChE) í heila- og mænuvökva um u.þ.b. 40% innan 1,5 klst. frá lyfjagjöf. Virkni ensímsins nær upphaflegu gildi u.þ.b. 9 klst. eftir að hámarkshömlun hefur náðst. Hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var hömlun rivastigmis til inntöku á AChE í heila- og mænuvökva skammtaháð að 6 mg tvisvar sinnum á dag, sem var stærsti skammtur sem var rannsakaður. Hömlun á bútýrýlkólnesterasavirkni í heila- og mænuvökva hjá 14 sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem voru meðhöndlaðir með rivastigmini til inntöku var svipuð og hömlun á AChE virkni.

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Alzheimerssjúkdómi

Sýnt hefur verið fram á verkun rivastigmis forðaplástra hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm í 24 vikna tvíblindri grunnrannsókn með samanburði við lyfleysu og í opinni rannsókn í framhaldi af henni og í 48 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn.

24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu

Sjúklingar sem tóku þátt í samanburðarrannsókninni með lyfleysu skoruðu 10-20 á MMSE (minimal state examination). Verkun var staðfest með því að nota óháða, vettvangssértæka mælikvarða og fór matið fram með reglulegu millibili á 24 vikna meðferðartímanum. Þetta voru ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu) og ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change) yfirgripsmikið heildarmat læknis á sjúklingi þar sem tekið er tillit til mats þess sem annast sjúklinginn) og ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, mat þess sem annast sjúklinginn, á færni hans til daglegra athafna, t.d. eigin umhirða, geta til að matast, geta til að klæðast sjálfur, þátttaka í heimilisstörfum t.d. við innkaup, færni til að ná áttum í umhverfinu sem og þátttaka í fjármálum heimilisins). Í töflu 2 er yfirlit yfir niðurstöður eftir 24 vikur, á grundvelli þessara þriggja mælikvarða.

Tafla 2

	Rivastigmin forðaplástrar 9,5 mg/24 klst. N = 251	Rivastigmin hylki 12 mg/sólarhring N = 256	Lyfleysa N = 282
ITT-LOCF þýði			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Meðaltalsbreyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,005 ^{*1}	0,003 ^{*1}	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Meðalskor ± staðalfrávik	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,010 ^{*2}	0,009 ^{*2}	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Meðaltalsbreyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,013 ^{*1}	0,039 ^{*1}	

*p ≤ 0,05 samanborið við lyfleysu

ITT: Meðferðar ákvörðunargreining (Intent-To-Treat); LOCF: Síðasta þekkt gildi notað fyrir mælingar sem vantar (Last Observation Carried Forward)

¹ Grundvallað á ANCOVA með meðferð og land sem þætti, og grunnildi sem skýribreytu.

Neikvæðar breytingar á ADAS-Cog benda til framfara. Jákvæðar breytingar á ADCS-ADL benda til framfara.

² Byggt á CMH prófi (van Elteren próf) án tilfells til lands. ADCS-CGIC skor < 4 bendir til framfara.

Í töflu 3 er að finna niðurstöður varðandi þá sem sýndu klíniska svörun við meðferð í 24 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu. Klínískar framfarir voru fyrirfram skilgreindar sem að minnsta kosti 4 stiga framfarir samkvæmt ADAS-Cog, engin afturför samkvæmt ADCS-CGIC og engin afturför samkvæmt ADCS-ADL.

Tafla 3

	Sjúklingar sem sýndu svörun sem skipti máli klínískt (%)		
	Rivastigmin forðaplástrar 9,5 mg/24 klst. N = 251	Rivastigmin hylki 12 mg/sólar- hring N = 256	Lyfleysa N = 282
ITT-LOCF þýði			
Að minnsta kosti 4 stiga framfarir á ADAS-Cog með engri afturför á ADCS-CGIC og ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,037 [*]	0,004 [*]	

*p < 0,05 samanborið við lyfleysu

Í samræmi við hólfalíkan er útsetning eftir notkun rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra áþekkt útsetningu eftir inntöku 12 mg/sólarhring.

48 vikna samanburðarrannsókn með virkum samanburði

Sjúklingar sem tóku þátt í samanburðarrannsókninni með virkum samanburði skoruðu 10-24 á MMSE (mini-mental state examination) í upphafi. Rannsóknin var hönnuð til að bera saman verkun 13,3 mg/24 klst. forðaplástra og 9,5 mg/24 klst. forðaplástra, á 48 vikna tvíblinda meðferðartímanum, hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem sýndu skerðingu á færni og vitrænni starfsemi eftir opið 24-48 vikna upphafstímabil á viðhaldsskammti með 9,5 mg/24 klst. forðaplástri. Skerðing á færni var metin af rannsakandanum og skerðing á vitrænni starfsemi var skilgreind sem lækkun á MMSE skori um >2 stig frá fyrri heimsókn eða lækkun um >3 stig frá upphafsgildi. Verkun var staðfest með því að nota ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu) og ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) sem meta almennar athafnir daglegs lífs sem eru m.a. umsjón með fjármálum, matreiðsla, innkaup, færni til að átta sig á umhverfinu, geta til að vera án eftirlits. Í töflu 4 er samantekt á niðurstöðum eftir 48 vikur, á grundvelli þessara tveggja mælikvarða.

Tafla 4

Þýði/Heimsókn	Rivastigmin 13,3 mg/24 klst. N = 265		Rivastigmin 9,5 mg/24 klst. N = 271		Rivastigmin 13.3 mg/24 klst.		Rivastigmin 9.5 mg/24 klst.	
	n	Meðal- tal	n	Meðal- tal	DLS M	95% CI	p-gildi	
ADAS-Cog								
LOCF	Upp hafsgildi	264	34,4	268	34,9			
	Tvíblind- vika 48	Gildi	264	38,5	268	39,7		
	Breyting	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Upp hafsgildi	265	27,5	271	25,8			
	Vika 48	Gildi	265	23,1	271	19,6		
	Breyting	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

CI – öryggisbil

DLSM – mismunur samkvæmt aðferð minnstu kvaðrata (least square means).

LOCF – Síðasta eftirlit sem fór fram (Last Observation Carried Forward).

ADAS-cog skor: Neikvæður mismunur á DLSM bendir til meiri bætingar hjá þeim sem notuðu rivastigmin 13,3 mg/24 klst. samanborið við rivastigmin 9,5 mg/24 klst.

ADCS-IADL skor: Jákvæður mismunur á DLSM bendir til meiri bætingar hjá þeim sem notuðu rivastigmin 13,3 mg/24 klst. samanborið við rivastigmin 9,5 mg/24 klst.

N er fjöldi sjúklinga sem var metinn í upphafi (síðasta mat á opna upphafstímabilinu) og sem hafa gengist undir að minnsta kosti 1 mat eftir upphafsmat (fyrir LOCF).

DLSM, 95% CI og p-gildi byggjast á ANCOVA (analysis of covariance) líkani sem aðlagð er að landi og ADAS-cog skori í upphafi.

* p<0,05

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rivastigminni hjá öllum undirhópum barna við meðferð við Alzheimersvitglöpum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Rivastigmin frásogast hægt úr rivastigmin forðaplástrunum. Eftir fyrsta skammt er plasmabættni fyrst mælanleg eftir 0,5-1 klst. C_{max} næst eftir 10-16 klst. Eftir að hámarksbættni næst í plasma, minnkar plasmabættin hægt þann tíma sem eftir er af 24 klst. notkunartímanum. Þegar gefnir hafa verið margir skammtar (eins og við jafnvægi), minnkar plasmabættin hægt í byrjun, í u.þ.b. 40 mínútur að meðaltali, eftir að skipt hefur verið um forðaplástur, þar til frásög úr nýja forðaplástrinum verður hraðara en brotthvarf og plasmabættin byrjar að stíga og nær aftur hámarki eftir u.þ.b. 8 klst. Við jafnvægi eru lágmarksgildi u.þ.b. 50% af hámarksgildum, sem er öfugt við það þegar lyfið er tekið inn, en þá fellur þéttin niður í nánast ekki neitt milli skammta. Þó að það sé ekki eins áberandi og við inntöku, jókst útsetning fyrir rivastigminni (C_{max} og AUC) meira en í réttu hlutfalli við skammta, þ.e. 2,6 falt, við skammtaaukningu úr 4,6 mg/24 klst. í 9,5 mg/24 klst. og 4,9 falt við skammtaaukningu úr 4,6 mg/24 klst. í 13,3 mg/24 klst. Sveiflustuðull (FI), mælikvarði á hlutfallslegan mismun á hámarks- og lágmarksbættni ($(C_{max}-C_{min})/C_{meðaltal}$), var 0,58 fyrir rivastigmin 4,6 mg/24 klst. forðaplástra, 0,77 fyrir rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra og 0,72 fyrir rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástra, sem sýnir mun minni sveiflu milli lágmarks- og hámarksbættni en fyrir lyfjaform til inntöku (FI=3,96 (6 mg/sólarhring) og 4,15 (12 mg/sólarhring)).

Ekki er hægt að leggja að jöfnu skammt rivastigmins sem losnar úr forðaplástrinum á 24 klst. (mg/24 klst.) og magn (mg) rivastigmins í einu hylki, með tilliti til plasmabættni sem myndast á 24 klukkustundum.

Einstaklingsbundinn breytileiki lyfjahvarfagilda rivastigmins eftir stakan skammt var (tekið tillit til skammts/kg líkamsþyngdar) 43% (C_{max}) og 49% ($AUC_{0-24\text{ klst.}}$) eftir notkun um húð og 74% og 103%, tilgreint í sömu röð, eftir notkun lyfjaforms til inntöku. Í rannsókn við jafnvægi hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var mismunur milli sjúklinga í mesta lagi 45% (C_{max}) og 43% ($AUC_{0-24\text{ klst.}}$) eftir notkun forðaplásturs en 71% og 73%, tilgreint í sömu röð, eftir inntöku.

Í ljós komu tengsl milli útsetningar fyrir virka efninu við jafnvægi (rivastigmin og umbrotsefnið NAP226-90) og líkamsþyngdar hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm. Samanborið við sjúkling sem er 65 kg að þyngd, myndi þéttin rivastigmins við jafnvægi vera u.þ.b. tvöföld hjá sjúklingi sem er 35 kg, en þéttin hjá sjúklingi sem vegur 100 kg myndi vera u.þ.b. helmingi minni. Áhrif líkamsþyngdar á útsetningu fyrir virka efninu er vísbending um að gæta beri varúðar hjá sjúklingum sem eru mjög léttir þegar verið er að stækka skammta (sjá kafla 4.4).

Útsetning ($AUC_{0-24\text{ klst.}}$) fyrir rivastigminni (og umbrotsefninu NAP226-90) var mest þegar forðaplásturinn var settur á eftir hluta baks, bringu eða upphandlegg og u.þ.b. 20-30% minni þegar hann var settur á kvið eða læri.

Engin upphleðsla rivastigmins eða umbrotsefnisins NAP226-90 sem skipti máli, átti sér stað hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm, fyrir utan að plasmabættin var hærri á öðrum degi meðferðar með forðaplástri en fyrsta degi.

Dreifing

Rivastigmin er laust bundið plasmapróteinum (u.þ.b. 40%). Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og dreifingarrúmmál þess er á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrotnar hratt og mikið og sýnilegur helmingunartími í plasma er um 3,4 klst. eftir að forðaplásturinn er fjarlægður. Brotthvarf takmarkaðist af frásogshraða („flip-flop“ lyfjahvörf), sem skýrir lengri helmingunartíma eftir notkun forðaplásturs (3,4 klst.) samanborið við inntöku eða gjöf í bláæð (1,4 til 1,7 klst.). Umbrot verða fyrst og fremst með kólnesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í

umbrotsefnið NAP226-90. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetylólínesterasa *in vitro* (< 10%). Samkvæmt upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum og dýrarannsóknum koma helstu cytokrom P450 isoensímín óverulega að umbrotum rivastigmíns. Heildarplasmaúthreinsun rivastigmíns var um 130 l/klst. eftir 0,2 mg skammt í bláæð og minnkaði í 70 l/klst. eftir 2,7 mg skammt í bláæð, sem er í samræmi við ólínuleg lyfjahvörf rivastigmíns sem eru meiri en í réttu hlutfalli við skammt vegna mettnar á brotthvarfi.

Hlutfall AUC_{∞} milli umbrotsefnis og móðurefnis var u.þ.b. 0,7 eftir notkun forðaplásturs samanborið við 3,5 eftir inntöku, sem bendir til mun minni umbrota eftir meðferð um húð samanborið við inntöku. Minna NAP226-90 myndast þegar forðaplástur er notaður, sennilega vegna þess að engin forumbrot fara fram (fyrsta umferð í lifur), ólíkt því sem er eftir inntöku.

Brotthvarf

Vottur af óbreyttu rivastigmíni finnst í þvagi. Helsta brotthvarfsleiðin eftir notkun forðaplásturs, er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ^{14}C -rivastigmín var gefið til inntöku, var brotthvarf um nýru hratt og því sem næst algert (> 90%) innan 24 klst. Innan við 1% af gefnum skammti skilst úr í hægðum.

Aldraðir

Aldur hafði engin áhrif á útsetningu fyrir rivastigmíni hjá Alzheimerssjúklingum sem meðhöndlaðir voru með rivastigmín forðaplástrum.

Skert lifrarstarfsemi

Rivastigmín forðaplástrar voru ekki rannsakaðir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Eftir inntöku var C_{\max} fyrir rivastigmín um 60% hærra og AUC fyrir rivastigmín var meira en tvöfalt stærra hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifra starfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Rivastigmín forðaplástrar voru ekki rannsakaðir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Eftir inntöku voru gildi C_{\max} og AUC fyrir rivastigmín meira en tvöfalt hærra hjá Alzheimerssjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þó urðu engar breytingar á C_{\max} og AUC fyrir rivastigmín hjá Alzheimerssjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku og útvortis hjá músum, rottum, kanínum, hundum og dvergsvínunum sýndu einungis áhrif sem tengjast óhóflegum lyfhrifum. Engar eiturverkanir á markhlífari sást. Skammtar til inntöku og útvortis í dýrarannsóknum voru takmarkaðir vegna þess hve viðkvæm dýralíkön voru notuð.

Rivastigmín olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, nema í litningaafbrigðileikaprófi í úteitilfrumum manna við skammt sem var meira en 10^4 sinnum áætluð klínísk útsetning. Örkjarnapróf *in vivo* var neikvætt.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum þar sem lyfið var gefið til inntöku og notað útvortis og á rottum sem fengu lyfið til inntöku í stærsta skammti sem þoldist. Útsetning fyrir rivastigmíni og umbrotsefnum þess var u.þ.b. samvarandi útsetningu hjá mönnum eftir stærstu skammta rivastigmíns við notkun hylkja og forðaplástra.

Rivastigmín fer yfir fylgju og berst í mjólk hjá dýrum. Rannsóknir á lyfinu, gefnu með inntöku, hjá rottum og kanínum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmín hefði fósturskemmandi áhrif. Sértekar rannsóknir á notkun á húð hjá dýrum á meðgöngu hafa ekki verið framkvæmdar.

Rivastigmín forðaplástrar orsökuðu ekki ljósnæmi. Í sumum öðrum rannsóknum á eituráhrifum á húð komu fram vægertandi áhrif á húð hjá rannsóknardýrum, einnig hjá samanburðarhópi. Þetta er

hugsanlega vísbending um að rivastigmin forðaplástrar geti valdið vægum roða hjá sjúklingum. Þegar rivastigmin var sett í augu kanína í rannsóknum, sem fólu fyrst og fremt í sér rannsóknir á augnertingu, olli rivastigmin roða og bólgu í táru, ógegnsærri hornhimnu og ljósopsþrengingu sem varði í 7 daga. Því skal sjúklingurinn/umönnunaraðilinn varast að snerta augun eftir að hafa meðhöndlað plásturinn (sjá kafla 4.4).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Baklag:

- Pólýester og etýl vínýl asetat

Viðloðandi grisja með grunnmassa sem inniheldur lyf (DIA):

- Akrylát lím með blandfjölliðu

- Ísóprópýl mýristat

Losanlegt lag eða borði:

- Pólýester

6.2 Ósamrýmanleiki

Til að skerða ekki límeiginleika forðaplástursins má ekki bera neina krem, áburð eða púður á húðina þar sem líma á forðaplásturinn á.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til að vernda gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hitainnsiglaðir pokar gerðir á pappír/ál/akrylonítríl-metakrylát-blandfjölliðu lamínati. Einn poki inniheldur einn forðaplástur.

Fáanlegur í pakkningum sem innihalda 7, 30, 60 og 90 poka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Notaða forðaplástra á að brjóta saman til helminga, með límhliðina inn, setja í upprunalega pokann og farga þeim á öruggan hátt þar sem börn hvorki ná til né sjá. Farga skal öllum forðaplástrum, hvort sem þeir eru notaðir eða ekki, í samræmi við gildandi reglur eða skila þeim í apótek.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/911/001

EU/1/14/911/002

EU/1/14/911/003

EU/1/14/911/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðaplástur losar 9,5 mg af rivastigmini á 24 klst. Hver 8,3 cm² forðaplástur inniheldur rivastigmin 14,33 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðaplástur.

Ferhyrdir plástrar, um það bil 3,5 cm sinnum 2,6 cm með ávölum hornum. Sérhver plástur er gerður úr samsetningu af gegnsæju lagi eða borða sem hægt er að fjarlægja, virku lagi sem inniheldur viðloðandi grisju með grunnmassa sem inniheldur lyf (DIA), og verndandi baklagi. Baklagið er gegnsætt yfir í hálfgegnsett, og merkt með „R10” í endurteknu munstri.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn einkennum vægs til í meðallagi alvarlegu Alzheimerssjúkdóms.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu í greiningu og meðferð Alzheimersvitglapa á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Greining skal vera í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Líkt og við á um alla meðferð sem hafin er hjá sjúklingum með vitglöp, skal ekki hefja meðferð með rivastigmini nema umönnunaraðili veiti meðferðina og fylgist reglulega með henni.

Skammtar

Forðaplástrar	Losunarhraði rivastigmins <i>in vivo</i> á hverjum 24 klst.
Rivastigmine 4,6 mg/24 klst.	4,6 mg
Rivastigmine 9,5 mg/24 klst.	9,5 mg
Rivastigmine 13,3 mg/24 klst.*	13,3 mg

* Markaðsleyfi fyrir Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 klst. plástra er ekki til staðar. Lyfið gæti verið fánlegt í þessum styrkleika frá öðrum markaðsleyfishöfum.

Upphafsskammtur

Hefja skal meðferð með 4,6 mg/24 klst.

Viðhaldsskammtur

Eftir að minnsta kosti fjögurra vikna meðferð og ef meðferðin þolist vel að mati læknisins sem hefur umsjón með meðferðinni, á að auka 4,6 mg/24 klst. skammtinn í 9,5 mg/24 klst., sem er ráðlagður virkur skammtur, og halda áfram að nota hann svo lengi sem sjúklingur hefur áframhaldandi ávinning af meðferðinni.

Skammtaaukning

9,5 mg/24 klst. er ráðlagður daglegur virkur skammtur, sem halda skal áfram að nota svo lengi sem sjúklingur hefur áframhaldandi ávinning af meðferðinni. Ef lyfið þolist vel og eingöngu eftir að minnsta kosti sex mánaða meðferð með 9,5 mg/24 klst. getur læknirinn sem stjórnar meðferðinni ákveðið að auka skammtinn í 13,3 mg/24 klst. hjá sjúklingum sem sýnt hafa marktæka aukningu á vitglöpum (þ.e. lækun á MMSE) og/eða skerðingu á færni (samkvæmt mati læknis) meðan þeir voru á meðferð með ráðlögðum daglegum virkum skammti, sem er 9,5 mg/24 klst. (sjá kafla 5.1).

Endurmeta skal klínískt gagn rivastigmis reglulega. Einnig skal íhuga að hætta meðferð þegar meðferðaráhrif eru ekki lengur greinanleg.

Ef fram koma aukaverkanir á meltingarfæri skal tímabundið tjúfa meðferðina þar til aukaverkanirnar eru horfnar. Hefja má meðferðina með forðaplástrinum að nýju með sama skammti, ef meðferðin hefur ekki verið rofin lengur en í þrjá daga. Að öðrum kosti skal hefja meðferðina að nýju með 4,6 mg/24 klst.

Ef skipt er úr meðferð með hylkjum eða mixtúru, lausn yfir í meðferð með forðaplástrum. Þar sem útsetning er sambærileg eftir gjöf lyfjaforma rivastigmis til inntöku og til notkunar um húð (sjá kafla 5.2) má hjá sjúklingum í meðferð með rivastigmin hylkjum eða mixtúru lausn, skipta yfir í meðferð með Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrum sem hér segir:

- Hjá sjúklingum sem nota 3 mg/sólarhring af rivastigmini til inntöku má skipta yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur.
- Hjá sjúklingum sem nota 6 mg/sólarhring af rivastigmini til inntöku má skipta yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur.
- Hjá sjúklingum sem nota stöðugan 9 mg/sólarhring skammt af rivastigmini til inntöku, sem þolist vel, má skipta yfir í 9,5 mg/24 klst. forðaplástur. Ef að 9 mg/sólarhring skammtur hefur ekki verið stöðugur og þolist ekki vel, er mælt með því að skipta yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur.
- Hjá sjúklingum sem nota 12 mg/sólarhring af rivastigmini til inntöku má skipta yfir í 9,5 mg/24 klst. forðaplástur

Eftir að skipt hefur verið yfir í 4,6 mg/24 klst. forðaplástra, að því gefnu að þeir þolist vel eftir að minnsta kosti fjögura vikna meðferð, skal auka 4,6 mg/24 klst. skammtinn í 9,5 mg/24 klst. sem er ráðlagður virkur skammtur.

Ráðlagt er að setja fyrsta forðaplásturinn á daginn eftir síðasta skammt sem tekinn var inn.

Sérstakir sjúklingahópar

- Börn: Notkun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.
- Sjúklingar sem eru léttari en 50 kg: Gæta skal sérstakrar varúðar við skammtaaukningu í stærri skammti en ráðlagðan virkan skammt sem er 9,5 mg/24 klst., hjá sjúklingum sem eru léttari en 50 kg (sjá kafla 4.4). Vera má að þeir fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana.
- Skert lifrarstarfsemi: Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þó skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum eins og komið hefur í ljós með lyfjaformin til inntöku, fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaáðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4 og 5.2).
- Skert nýrnastarfsemi: Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þó skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum eins og komið hefur í ljós með lyfjaformin til inntöku, fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaáðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrnastarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Forðaplástrana skal setja daglega á hreina, þurra, hárlausa, óskaddaða, heilbrigða húð á efri eða neðri hluta baks, upphandlegg eða bringu, á stað þar sem hann nuddast ekki við þröng fót. Ekki er ráðlagt að setja forðaplásturinn á læri eða kvið vegna þess að komið hefur í ljós að aðgengi rivastigmis er minna þegar forðaplásturinn er settur á þessi svæði líkamans.

Ekki má setja forðaplásturinn á húð sem er rauð, ert eða rofin. Til að draga úr hættu á ertingu í húðinni skal forðast að setja plástur á nákvæmlega sama stað á húðinni og notaður hefur verið síðustu 14 sólarhringa.

Leiðbeina skal sjúklingum og umönnunaraðilum um mikilvægar notkunarleiðbeiningar:

- Á hverjum degi skal fjarlægja plásturinn sem settur var á daginn áður, áður en nýr plástur er settur á (sjá kafla 4.9).
- Skipta skal um plástur eftir 24 klst. Einungis skal nota einn plástur í einu (sjá kafla 4.9).
- Þrýsta skal plástrinum þétt að húðinni, með lófanum, í að minnsta kosti 30 sekúndur þar til brúnirnar festast vel.
- Ef plásturinn dettur af, skal setja nýjan plástur á, fyrir það sem eftir er af deginum, síðan á að skipta um plástur á sama tíma og venjulega daginn eftir.
- Plásturinn má vera á húðinni við daglegar athafnir, þar með talið við böð og í heitu veðri.
- Plásturinn má ekki verða fyrir hita í langan tíma frá neinum utanaðkomandi hitagjöfum (t.d. miklu sólarljósi, gufubaði, ljósalömpum).
- Ekki skal klippa plásturinn í sundur.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, rivastigmini, fyrir öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Fyrri saga um viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarráttur við notkun

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eykst yfirleitt eftir því sem skammtar verða stærri, einkum við skammtabreytingar. Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 4,6 mg/24 klst.

Misnotkun lyfsins og mistök við skömmtun sem leiða til ofskömmtunar

Misnotkun lyfsins og mistök við skömmtun rivastigmin forðaplástra hafa leitt til alvarlegra aukaverkana, sem í sumum tilvikum hafa leitt til sjúkrahúsinnlagnar, og í mjög sjaldgæfum tilvikum leitt til dauða (sjá kafla 4.9). Flest tilvik misnotkunar lyfsins og mistaka við skömmtun hafa falið í sér að gamli plásturinn var ekki fjarlægður þegar nýr var settur á og margir plástrar voru notaðir á sama tíma. Leiðbeina verður sjúklingum og umönnunaraðilum þeirra um mikilvægar notkunarleiðbeiningar fyrir Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra (sjá kafla 4.2).

Meltingarfærakvillar

Meltingarfærakvillar, t.d. ógleði, uppköst og niðurgangur eru skammtaháðir og geta komið fram við upphaf meðferðar og/eða við stækkun skammta (sjá kafla 4.8). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá konum. Sjúklinga sem eru með einkenni ofþornunar vegna langvarandi uppkasta eða niðurgangs má meðhöndla með vökvagjöf í æð og skammtaminnkun eða með því að stöðva meðferð ef þeir greinast og fá meðferð fljótt. Ofþornun getur haft alvarlegar afleiðingar.

Þyngdartap

Sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm geta léttst við meðferð með kólnesterasahemlum, þar með talið rivastigmini. Fylgjast skal með líkamsþyngd sjúklings meðan á meðferð með Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrum stendur.

Aðrar aukaverkanir

Gæta skal varúðar þegar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrar eru notaðir:

- handa sjúklingum sem hafa sjúkan sínushnútt eða aðrar leiðsluflástanir (leiðslurof í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 4.8);
- handa sjúklingum með virkt maga- eða skeifugarnarsár og sjúklingum sem hafa tilhneigingu til þessara sjúkdóma, því rivastigmin getur valdið aukinni seytingu magasýru (sjá kafla 4.8);
- handa sjúklingum sem hafa tilhneigingu til að fá þvagteppu eða krampa, því kólnvirk lyf geta leitt til eða valdið versnun þessara sjúkdóma;
- handa sjúklingum með sögu um astma eða lungateppu.

Viðbrögð í húð á plástursstað

Viðbrögð í húð á plástursstað geta komið fram við notkun rivastigmin plásturs og eru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil. Veita skal sjúklingum og umönnunaraðilum upplýsingar varðandi þessi atriði.

Viðbrögðin benda í sjálfu sér ekki til næmingar (sensitisation). Hinsvegar getur notkun rivastigmin plásturs leitt til ofnæmissnertihúðbólgu.

Það ætti að vekja grun um ofnæmissnertihúðbólgu ef viðbrögð í húð á plástursstað breiðast út fyrir plásturssvæðið, ef vísbendingar eru um svæsnari staðbundin viðbrögð (t.d. vaxandi þáðroða, bjúg, húðnabba, smáblöðrur) og ef einkennin minnka ekki verulega innan 48 klst. eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður. Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Sjúklingum sem fá viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs og sem þurfa áfram á meðferð með rivastigmini að halda skal einungis skipt yfir á meðferð með rivastigmini til inntöku að undangengnu neikvæðu ofnæmissnerti og undir nánu lækni-fræðilegu eftirliti. Mögulegt er að sumir sjúklingar sem eru næmir fyrir rivastigmini við útsetningu fyrir rivastigmin plástri geti ekki notað nokkuð annað lyfjaform rivastigmins.

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá að sjúklingar hafi fengið útbreidd ofnæmissnertihúð við notkun rivastigmins, óháð íkomuleið (til inntöku, um húð). Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Önnur varnaðarorð og varúðarráðstafanir

Rivastigmin getur aukið eða valdið utanfrýtueinkennum.

Forðast skal snertingu við augu eða meðhöndlun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra (sjá kafla 5.3). Þvo skal hendur með sæpu og vatni eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður. Ef snerting verður við augu eða ef augu verða rauð eftir að plásturinn hefur verið meðhöndlaður, skal tafarlaust hreinsa þau með miklu vatni og leita lækni-ástoðar ef einkennin ganga ekki til baka.

Sérstakir sjúklinganópar

- Vera má að sjúklingar sem eru léttari en 50 kg fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana (sjá kafla 4.2). Auka skal skammta varlega og hafa eftirlit með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana (t.d. mikillar ógleði eða uppkasta) og íhuga að minnka viðhaldsskammt í 4,6 mg/24 klst. forðaplástur ef slíkar aukaverkanir koma fram.
- Skert lifrarstarfsemi: Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Íhuga skal að nota 4,6 mg/24 klst. forðaplástur bæði sem upphafsskammt og **hámarksskammt** hjá þessum sjúklingum.
 - Skert nýrnastarfsemi: Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrnastarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Íhuga skal að nota 4,6 mg/24 klst. forðaplástur bæði sem upphafsskammt og **hámarksskammt** hjá þessum sjúklingum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á milliverkunum með Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrum.

Rivastigmin er kólnesterasahemill og getur sem slíkur aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja af flokki succinylcolins, meðan á svæfingu stendur. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar valin eru svæfingalyf. Íhuga má hugsanlegar skammtabreytingar eða að gera hlé á meðferðinni ef það er talið nauðsynlegt.

Með tilliti til lyfhrifa ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólnírvirkum efnum og það getur truflað verkun andkólnírvirkra lyfja.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu ekki fram neinar lyfjahvarfamilliverkanir milli rivastigmis til inntöku og digoxins, warfarins, diazepams eða fluoxetins. Notkun rivastigmis til inntöku truflar ekki áhrif warfarins á lengingu protrombintíma. Þegar rivastigmin til inntöku og digoxin voru notuð samhliða, komu ekki fram nein óæskileg áhrif á leiðni í hjarta.

Samhliða notkun rivastigmis og algengra lyfja, eins og sýrubindandi lyfja, uppsölustillandi lyfja, sykursýkislyfja, háþrýstingslyfja sem verka á miðtaugakerfið, beta-blokka, kalsíumgangaloka, lyfja sem breyta samdráttarkrafti hjartans, lyfja við hjartaöng, bólgueyðandi gigtarlyfja, estrogena, verkjalyfja, benzodiazepina og andhistamínlyfja, tengdist ekki breytingum á lyfjahvörfum rivastigmis eða aukinni hættu á aukaverkunum sem skiptu máli klínískt.

Á grundvelli umbrota rivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar. Enda þótt það geti hamlað bútýrýlkólnesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknnum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Hjá dýrum berst rivastigmin í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort rivastigmin skilst út í brjóstamjólk. Því ættu konur sem nota rivastigmin ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi eða þroska fósturs/ fósturs fundust hjá rottum og kaninum nema við skammta sem höfðu eituráhrif á móður.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alzheimerssjúkdómur getur smám saman valdið skertri hæfni til aksturs eða dregið úr hæfni til notkunar véla. Ennfremur getur rivastigmin valdið yfirlíði eða óráði. Afleiðing þessa er að rivastigmin hefur ítt eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skal læknir sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklings með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókens tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Viðbrögð í húð á plástursstað (yfirléitt væg eða í meðallagi mikill roði í húð á plástursstað) eru algengustu aukaverkanirnar sem komið hafa fram við notkun rivastigmis forðaplástra. Næst algengustu aukaverkanirnar eru frá meltingarfærum, þar með talið ógleði og uppköst.

Aukaverkanir í töflu 1 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir taldar upp í töflu

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint var frá hjá 854 sjúklingum með Alzheimervitglöp, sem fengu meðferð í slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og virkt lyf, þar sem notaðir voru rivastigmin forðaplástrar í 24-48 vikur og sem fengnar eru úr upplýsingum sem komið hafa fram eftir markaðssetningu.

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Algengar	Þvagfærasýking.
Efnaskipti og næring	
Algengar	Lystarleysi, minnkuð matarlyst.
Sjaldgæfar	Ofþornun.
Geðræn vandamál	
Algengar	Kvíði, þunglyndi, óráð, æsingur.
Sjaldgæfar	Árásargirni.
Tíðni ekki þekkt	Ofskynjanir, óróleiki.
Taugakerfi	
Algengar	Höfuðverkur, yfirið, sundl.
Sjaldgæfar	Skynhreyfiofyrir.
Koma örsjaldan fyrir	Utánstrýmueinkenni.
Tíðni ekki þekkt	Versnun Parkinsonsveiki, krampar.
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hægsláttur.
Tíðni ekki þekkt	Gáttasleglarof, gáttatif, hraður hjartsláttur, heilkenni sjúks sínushnútar.
Æðar	
Tíðni ekki þekkt	Hár blóðþrýstingur.
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur, meltingartruflanir, kviðverkur.
Sjaldgæfar	Magasár.
Tíðni ekki þekkt	Brisbólga.
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga, hækkuð lifrarpróf.
Húð og undirhúð	
Algengar	Útrot
Tíðni ekki þekkt	Kláiði, roði, ofsakláiði, blóðrumyndun, ofnæmishúðbólga, dreifð ofnæmisviðbrögð í húð.
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Þvagleki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Viðbrögð í húð á plástursstað (t.d. roði, kláiði, bjúgur, húðbólga, erting), þróttleysisástand (t.d. þreyta, þróttleysi), hiti, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fall.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Þegar stærri skammtar en 13,3 mg/24 klst. voru notaðir í ofangreindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, kom oftast fram svefnleysi og hjartabilun en þegar notuð voru 13,3 mg/24 klst. eða lyfleysa, sem bendir til samhengis milli skammtastærðar og aukaverkana. Hins vegar voru þessi tilfelli ekki tíðari við notkun rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástra en lyfleysu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einungis komið fram við notkun rivastigmin hylkja og mixtúru, lausnar en ekki í klínískum rannsóknum með rivastigmin forðaplástrum: Svefnhöfgi, lasleiki, skjálfti, ringlun, aukin svitamyndun (algengt); skeifugarnarsár, hjartaöng (mjög sjaldgæft); blæðing í meltingarvegi (koma örsjaldan fyrir); og nokkur tilfelli alvarlegra uppkasta leiddu til rofs í vélinda (tíðni ekki þekkt).

Húðerting

Í 24 vikna tvíblindri klínískri, samanburðarrannsókn með lyfleysu voru húðviðbrögð metin í hverri heimsókn, samkvæmt húðertingarmælikvarða sem lagði mat á alvarleika roða, bjúgs, flögnunar, sprungna, kláða og verks/stings/sviða á plástursstað. Algengasta einkennið sem fram kom var roði, sem hvarf innan 24 klst. hjá miklum meirihluta sjúklinga. Í 24 vikna tvíblindu rannsókninni voru algengustu einkennin sem komu fram (húðertingarmælikvarði) við notkun rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra, örlítill (21,8%), vægur (12,5%) eða í meðallagi mikill (6,5%) roði eða örlítill (11,9%), vægur (7,3%) eða í meðallagi mikill (5,0%) kláði. Algengustu alvarlegu einkennin sem komu fram við notkun rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra voru kláði (1,7%) og roði (1,1%). Flest húðviðbrögðin voru staðbundin við plástursstað og aðeins 2,4% þeirra sem voru í rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra hópnun hættu í rannsókninni vegna þeirra.

Í 48 vikna klínískri rannsókn með virkum samanburði, fréttist af tilvikum húðertingar þegar sjúklingur eða umönnunaraðili tilkynnti aukaverkanir. Þau tilvik húðertingar sem oftast var greint frá á fyrstu 24 vikum tvíblinda tímabilsins með rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástrum og rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástrum, tilgreint í sömu röð, voru húðroði á plástursstað (5,7% samanborið við 4,6%) og kláði á plástursstað (3,6% samanborið við 2,8%). Hlutfallið minnkaði hjá bæði þeim sem fengu rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástra og rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra með tímanum (>24 vikur): húðroði á plástursstað (0,8% samanborið við 1,6%) og kláði á plástursstað (0,4% samanborið við 1,2%), tilgreint í sömu röð. Kláði á plástursstað olli því að 1,1% sjúklinga í hvorum meðferðarhópnum hættu meðferð á 48 vikna tvíblinda leiðarmeðferðartímanum. Viðbrögð á plástursstað voru yfirleitt væg eða í meðallagi alvarleg og voru flokkuð sem alvarleg hjá innan við 2% sjúklinga.

Ekki er hægt að gera beinan samanburð á tíðni húðertingar, sem greint var frá í hverri þessara rannsókna, vegna mismunandi aðferða sem notaðar voru við sönnun upplýsinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Í flestum tilvikum hefur ofskömmtun rivastigmins til inntöku, fyrir slysi, ekki tengst neinum klínískum einkennum og næst allir sjúklinganna héldu áfram meðferð með rivastigmini. Í þeim tilvikum sem einkenni hafa komið fram hefur verið um að ræða ógleði, uppköst og niðurgang, háþrýsting eða ofskynjanir. Einnig geta komið fram hægsláttur og/eða yfirlit vegna þekktra skreyju- taugarörvandi áhrifa kólínesterasahemla á hjartslátt. Í einu tilviki voru 46 mg af rivastigmini tekin inn og eftir hefðbundna stuðningsmeðferð náði sjúklingurinn sér að fullu innan sólarhrings. Greint hefur verið frá ofskömmtun rivastigmin forðaplástra vegna misnotkunar/mistaka við skömmtun (fleiri en einn plástur notaðir í einu) eftir markaðssetningu. Dæmigerð einkenni sem greint hefur verið frá í þessum tilvikum eru svipuð þeim sem komið hafa fram við ofskömmtun rivastigmin lyfjaforma sem ætluð eru til inntöku.

Meðferð

Vegna þess að helmingunartími rivastigmins í plasma er u.þ.b. 3,4 klst. og hömlun á acetýlkólínesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með, þegar um er að ræða ofskömmtun án einkenna, að fjarlægja tafarlaust alla Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra og setja ekki forðaplástur á aftur næstu 24 klst. Þegar um ofskömmtun með verulegri ógleði og uppköstum er að ræða, ætti að íhuga notkun uppsölustillandi lyfja. Veita skal meðferð við öðrum aukaverkunum í samræmi við einkenni og eftir þörfum.

Nota má atropin við alvarlegri ofskömmun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropínsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíníska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psychoanaleptica), kólnesterasahemlar, ATC-flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetyl- og butýrýlkólnesterasahemill af carbamatgerð, sem er talinn auðvelda flutning kólnírvirkra taugaboða með því að hægja á niðurbroti acetyl-kólníns sem starfhæfar kólnírvirkar taugafrumur gefa frá sér. Þannig getur rivastigmin haft bætandi áhrif á vitsmunaröskun sem orsakast af kólnírvirkni, þegar um vitglöp sem tengjast Alzheimerssjúkdómi er að ræða.

Rivastigmin verkar á markensímið með því að mynda flétu með samgildu tengi sem getir ensímið óvirkt um tíma. Hjá heilbrigðum ungum körlum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr virkni acetyl-kólnínerasa (AChE) í heila- og mænuvökva um u.þ.b. 40% innan 1,5 klst. frá lyfjagjöf. Virkni ensímsins nær upphaflegu gildi u.þ.b. 9 klst. eftir að hámarkshömlun hefur náðst. Hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var hömlun rivastigmis til inntöku á AChE í heila- og mænuvökva skammtaháð að 6 mg tvisvar sinnum á dag, sem var stærsti skammtur sem var rannsakaður. Hömlun á butýrýlkólnínerasavirkni í heila- og mænuvökva hjá 14 sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem voru meðhöndlaðir með rivastigmini til inntöku var svipuð og hömlun á AChE virkni.

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Alzheimerssjúkdómi

Sýnt hefur verið fram á verkun rivastigmis forðaplástra hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm í 24 vikna tvíblindri grunnrannsókn með samanburði við lyfleysu og í opinni rannsókn í framhaldi af henni og í 48 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn.

24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu

Sjúklingar sem tóku þátt í samanburðarrannsókninni með lyfleysu skoruðu 10-20 á MMSE (minimal state examination). Verkun var staðfest með því að nota óháða, vettvangssértæka mælikvarða og fór matið fram með reglulegu millibili á 24 vikna meðferðartímanum. Þetta voru ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu) og ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change) yfirgripsmikið heildarmat læknis á sjúklingi þar sem tekið er tillit til mats þess sem annast sjúklinginn) og ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, mat þess sem annast sjúklinginn, á færni hans til daglegra athafna, t.d. eigin umhirða, geta til að matast, geta til að klæðast sjálfur, þátttaka í heimilisstörfum t.d. við innkaup, færni til að ná áttum í umhverfinu sem og þátttaka í fjármálum heimilisins). Í töflu 2 er yfirlit yfir niðurstöður eftir 24 vikur, á grundvelli þessara þriggja mælikvarða.

Tafla 2

	Rivastigmin forðaplástrar 9,5 mg/24 klst. N = 251	Rivastigmin hylki 12 mg/sólarhring N = 256	Lyfleysa N = 282
ITT-LOCF þýði			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Meðaltalsbreyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,005 ^{*1}	0,003 ^{*1}	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Meðalskor ± staðalfrávik	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,010 ^{*2}	0,009 ^{*2}	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Meðaltalsbreyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,013 ^{*1}	0,039 ^{*1}	

*p ≤ 0,05 samanborið við lyfleysu

ITT: Meðferðar ákvörðunargreining (Intent-To-Treat); LOCF: Síðasta þekkta gildi notað fyrir mælingar sem vantar (Last Observation Carried Forward)

¹ Grundvallað á ANCOVA með meðferð og land sem þætti, og grunnildi sem skýribreytu.

Neikvæðar breytingar á ADAS-Cog benda til framfara. Jákvæðar breytingar á ADCS-ADL benda til framfara.

² Byggt á CMH prófi (van Elteren próf) án tilfells til lands. ADCS-CGIC skor < 4 bendir til framfara.

Í töflu 3 er að finna niðurstöður varðandi þá sem sýndu klíniska svörun við meðferð í 24 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu. Klínískar framfarir voru fyrirfram skilgreindar sem að minnsta kosti 4 stiga framfarir samkvæmt ADAS-Cog, engin afturför samkvæmt ADCS-CGIC og engin afturför samkvæmt ADCS-ADL.

Tafla 3

	Sjúklingar sem sýndu svörun sem skipti máli klínískt (%)		
	Rivastigmin forðaplástrar 9,5 mg/24 klst. N = 251	Rivastigmin hylki 12 mg/sólar- hring N = 256	Lyfleysa N = 282
ITT-LOCF þýði			
Að minnsta kosti 4 stiga framfarir á ADAS-Cog með engri afturför á ADCS-CGIC og ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,037 [*]	0,004 [*]	

*p < 0,05 samanborið við lyfleysu

Í samræmi við hólfalíkan er útsetning eftir notkun rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra áþekkt útsetningu eftir inntöku 12 mg/sólarhring.

48 vikna samanburðarrannsókn með virkum samanburði

Sjúklingar sem tóku þátt í samanburðarrannsókninni með virkum samanburði skoruðu 10-24 á MMSE (mini-mental state examination) í upphafi. Rannsóknin var hönnuð til að bera saman verkun 13,3 mg/24 klst. forðaplástra og 9,5 mg/24 klst. forðaplástra, á 48 vikna tvíblinda meðferðartímanum, hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem sýndu skerðingu á færni og vitrænni starfsemi eftir opið 24-48 vikna upphafstímabil á viðhaldsskammti með 9,5 mg/24 klst. forðaplástri. Skerðing á færni var metin af rannsakandanum og skerðing á vitrænni starfsemi var skilgreind sem lækkun á MMSE skori um >2 stig frá fyrri heimsókn eða lækkun um >3 stig frá upphafsgildi. Verkun var staðfest með því að nota ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu) og ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) sem meta almennar athafnir daglegs lífs sem eru m.a. umsjón með fjármálum, matreiðsla, innkaup, færni til að átta sig á umhverfinu, geta til að vera án eftirlits. Í töflu 4 er samantekt á niðurstöðum eftir 48 vikur, á grundvelli þessara tveggja mælikvarða.

Tafla 4

Þýði/Heimsókn		Rivastigmin 13,3 mg/24 klst. N = 265		Rivastigmin 9,5 mg/24 klst. N = 271		Rivastigmin 13.3 mg/24 klst.		Rivastigmin 9.5 mg/24 klst.	
		n	Meðal- tal	n	Meðal- tal	DLSM	95% CI	p-gildi	
ADAS-Cog									
LOCF	Upphafsgildi	264	34,4	268	34,9				
	Tvíblindvika 48								
	Gildi	264	38,5	268	39,7				
	Breyting	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)		0,227
ADCS-IADL									
LOCF	Upphafsgildi	265	27,5	271	25,8				
	Vika 48								
	Gildi	265	23,1	271	19,6				
	Breyting	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)		0,002*

CI – öryggisbil.

DLSM – mismunur sem tvæmt aðferð minnstu kvaðrata (least square means).

LOCF – Síðasta eftirlit sem fór fram (Last Observation Carried Forward).

ADAS-cog skor: Neikvæður mismunur á DLSM bendir til meiri bætingar hjá þeim sem notuðu rivastigmin 13,3 mg/24 klst. samanborið við rivastigmin 9,5 mg/24 klst.

ADCS-IADL skor: Jákvæður mismunur á DLSM bendir til meiri bætingar hjá þeim sem notuðu rivastigmin 13,3 mg/24 klst samanborið við rivastigmin 9,5 mg/24 klst.

N er fjöldi sjúklinga sem var metinn í upphafi (síðasta mat á opna upphafstímabilinu) og sem hafa gengist undir að minnsta kosti 1 mat eftir upphafsmat (fyrir LOCF).

DLSM, 95% CI og p-gildi byggjast á ANCOVA (analysis of covariance) líkani sem aðlagð er að landi og ADAS-cog skori í upphafi.

* p<0,05

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rivastigmin hjá öllum undirhópum barna við meðferð við Alzheimersvitglöpum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rivastigmin frásogast hægt úr rivastigmin forðaplástrunum. Eftir fyrsta skammt er plasmabéttni fyrst mælanleg eftir 0,5-1 klst. C_{max} næst eftir 10-16 klst. Eftir að hámarksbéttni næst í plasma, minnkar plasmabéttin hægt þann tíma sem eftir er af 24 klst. notkunartímanum. Þegar gefnir hafa verið margir skammtar (eins og við jafnvægi), minnkar plasmabéttin hægt í byrjun, í u.þ.b. 40 mínútur að meðaltali, eftir að skipt hefur verið um forðaplástur, þar til frásog úr nýja forðaplástrinum verður hraðara en brotthvarf og plasmabéttni byrjar að stíga og nær aftur hámarki eftir u.þ.b. 8 klst. Við jafnvægi eru lágmarksgildi u.þ.b. 50% af hámarksgildum, sem er öfugt við það þegar lyfið er tekið inn, en þá fellur þéttin niður í nánast ekki neitt milli skammta. Þó að það sé ekki eins áberandi og við inntöku, jókst útsetning fyrir rivastigmini (C_{max} og AUC) meira en í réttu hlutfalli við skammta, þ.e. 2,6 falt, við skammtaaukningu úr 4,6 mg/24 klst. í 9,5 mg/24 klst. og 4,9 falt við skammtaaukningu úr 4,6 mg/24 klst. í 13,3 mg/24 klst. Sveiflustuðull (FI), mælikvarði á hlutfallslegan mismun á hámarks- og lágmarksbéttni ($(C_{max}-C_{min})/C_{medaltal}$), var 0,58 fyrir rivastigmin 4,6 mg/24 klst. forðaplástra, 0,77 fyrir rivastigmin 9,5 mg/24 klst. forðaplástra og 0,72 fyrir rivastigmin 13,3 mg/24 klst. forðaplástra, sem sýnir mun minni sveiflu milli lágmarks og hámarksbéttni en fyrir lyfjaform til inntöku (FI=3,96 (6 mg/sólarhring) og 4,15 (12 mg/sólarhring)).

Ekki er hægt að leggja að jöfnu skammt rivastigmins sem losnar úr forðaplástrinum á 24 klst. (mg/24 klst.) og magn (mg) rivastigmins í einu hylki, með tilliti til plasmabéttni sem myndast á 24 klukkustundum.

Einstaklingsbundinn breytileiki lyfjahvarfagilda rivastigmins eftir táknað skammt var (tekið tillit til skammts/kg líkamsþyngdar) 43% (C_{max}) og 49% (AUC_{0-24 klst.}) eftir notkun um húð og 74% og 103%, tilgreint í sömu röð, eftir notkun lyfjaforms til inntöku. Í rannsókn við jafnvægi hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var mismunur milli sjúklinga í mesta lagi 45% (C_{max}) og 43% (AUC_{0-24 klst.}) eftir notkun forðaplásturs en 71% og 73%, tilgreint í sömu röð, eftir inntöku.

Í ljós komu tengsl milli útsetningar fyrir virka efniinu við jafnvægi (rivastigmin og umbrotsefnið NAP226-90) og líkamsþyngdar hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm. Samanborið við sjúkling sem er 65 kg að þyngd, myndi þéttin rivastigmin við jafnvægi vera u.þ.b. tvöföld hjá sjúklingi sem er 35 kg, en þéttin hjá sjúklingi sem vegur 100 kg myndi vera u.þ.b. helmingi minni. Áhrif líkamsþyngdar á útsetningu fyrir virka efniinu er vísbending um að gæta beri varúðar hjá sjúklingum sem eru mjög léttir þegar verið er að stækka skammta (sjá kafla 4.4).

Útsetning (AUC_∞) fyrir rivastigmini (og umbrotsefninu NAP226-90) var mest þegar forðaplásturinn var settur á efri hluta baks, bringu eða upphandlegg og u.þ.b. 20-30% minni þegar hann var settur á kvið eða læri.

Engin upphleðsla rivastigmins eða umbrotsefnisins NAP226-90 sem skipti máli, átti sér stað hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm, fyrir utan að plasmabéttin var hærri á öðrum degi meðferðar með forðaplástri en fyrsta degi.

Dreifing

Rivastigmin er laust bundið plasmapróteinum (u.þ.b. 40%). Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og dreifingarrúmmál þess er á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrottnar hratt og mikið og sýnilegur helmingunartími í plasma er um 3,4 klst. eftir að forðaplásturinn er fjarlægður. Brotthvarf takmarkaðist af frásogshraða („flip-flop“ lyfjahvörf), sem skýrir lengri helmingunartíma eftir notkun forðaplásturs (3,4 klst) samanborið við inntöku eða gjöf í bláæð (1,4 til 1,7 klst.). Umbrot verða fyrst og fremst með kólinesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í umbrotsefnið NAP226-90. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetyl-kólinesterasa *in vitro* (< 10%). Samkvæmt upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum og dýrarrannsóknum koma helstu cytokrom P450 isoensímín óverulega að umbrotum rivastigmins. Heildarplasmaúthreinsun rivastigmins var um 130 l/klst. eftir 0,2 mg skammt í bláæð og minnkaði í 70 l/klst. eftir 2,7 mg

skammt í bláæð, sem er í samræmi við ólínuleg lyfjahvörf rivastigmis sem eru meiri en í réttu hlutfalli við skammt vegna mettnar á brotthvarfi.

Hlutfall AUC_{∞} milli umbrotsefnis og móðurefnis var u.þ.b. 0,7 eftir notkun forðaplásturs samanborið við 3,5 eftir inntöku, sem bendir til mun minni umbrota eftir meðferð um húð samanborið við inntöku. Minna NAP226-90 myndast þegar forðaplástur er notaður, sennilega vegna þess að engin forumbrot fara fram (fyrsta umferð í lifur), ólíkt því sem er eftir inntöku.

Brotthvarf

Vottur af óbreyttu rivastigminni finnst í þvagi. Helsta brotthvarfsleiðin eftir notkun forðaplásturs, er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ^{14}C -rivastigmin var gefið til inntöku, var brotthvarf um nýru hratt og því sem næst algert (> 90%) innan 24 klst. Innan við 1% af gefnum skammti skilst út í hægðum.

Aldraðir

Aldur hafði engin áhrif á útsetningu fyrir rivastigminni hjá Alzheimerssjúklingum sem meðhöndlaðir voru með rivastigmin forðaplástrum.

Skert lifrarstarfsemi

rivastigmin forðaplástrar voru ekki rannsakaðir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Eftir inntöku var C_{\max} fyrir rivastigmin um 60% hærra og AUC fyrir rivastigmin var meira en tvöfalt stærra hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum

Skert nýrnastarfsemi

rivastigmin forðaplástrar voru ekki rannsakaðir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Eftir inntöku voru gildi C_{\max} og AUC fyrir rivastigmin meira en tvöfalt hærra hjá Alzheimerssjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þó urðu engar breytingar á C_{\max} og AUC fyrir rivastigmin hjá Alzheimerssjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurteknna skammta til inntöku og útvortis hjá músum, rottum, kaninum, hundum og dvergsvínunum vöndu einungis áhrif sem tengjast óhóflegum lyfhrifum. Engar eiturverkanir á marklíffæri sáust. Skammtar til inntöku og útvortis í dýrarrannsóknum voru takmarkaðir vegna þess hve viðkvæm dýralíkön voru notuð.

Rivastigmin olli ekki stórkvæmum breytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, nema í litningaafbrigðileikapóli í úteitilfrumum manna við skammt sem var meira en 10^4 sinnum áætluð klínísk útsetning. Orkjarnapróf *in vivo* var neikvætt.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum þar sem lyfið var gefið til inntöku og notað útvortis og á rottum sem fengu lyfið til inntöku í stærsta skammti sem þoldist. Útsetning fyrir rivastigminni og umbrotsefnum þess var u.þ.b. samvarandi útsetningu hjá mönnum eftir stærstu skammta rivastigmis við notkun hylkja og forðaplástra.

Rivastigmin fer yfir fylgju og berst í mjólk hjá dýrum. Rannsóknir á lyfinu, gefnu með inntöku, hjá rottum og kaninum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif. Sértekar rannsóknir á notkun á húð hjá dýrum á meðgöngu hafa ekki verið framkvæmdar.

Rivastigmin forðaplástrar orsökuðu ekki ljósnæmi. Í sumum öðrum rannsóknum á eituráhrifum á húð komu fram væg ertandi áhrif á húð hjá rannsóknardýrum, einnig hjá samanburðarhópi. Þetta er hugsanlega vísbending um að rivastigmin forðaplástrar geti valdið vægum roða hjá sjúklingum. Þegar rivastigmin var sett í augu kanína í rannsóknum, sem fólu fyrst og fremt í sér rannsóknir á augnertingu, olli rivastigmin roða og bólgu í tárú, ógegnisærri hornhimnu og ljósopsprengingu sem

varði í 7 daga. Því skal sjúklingurinn/umönnunaraðilinn varast að snerta augun eftir að hafa meðhöndlað plásturinn (sjá kafla 4.4).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Baklag:

- Pólýester og etýl vínyl asetat

Viðloðandi grisja með grunnmassa sem inniheldur lyf (DIA):

- Akrylát lím með blandfjölliðu

- Ísóprópýl mýristat

Losanlegt lag eða borði:

- Pólýester

6.2 Ósamrýmanleiki

Til að skerða ekki límeiginleika forðaplástursins má ekki bera nein krem, áburð eða púður á húðina þar sem líma á forðaplásturinn á.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til að vernda gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hitainnsiglaðir pokar gerðir úr pappír/ál/akrylonítríl-metakrylát-blandfjölliðu lamínati.

Einn poki inniheldur einn forðapláster.

Fáanlegur í pakkningum sem innihalda 7, 30, 60 og 90 poka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Notaða forðaplástra á að brjóta saman til helminga, með límhliðina inn, setja í upprunalega pokann og farga þeim á öruggan hátt þar sem börn hvorki ná til né sjá. Farga skal öllum forðaplástrum, hvort sem þeir eru notaðir eða ekki, í samræmi við gildandi reglur eða skila þeim í apótek.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Við útgáfu markaðsleyfis er þess ekki krafist að samantektir um öryggi lyfsins séu lagðar fram fyrir þetta lyf. Samt sem áður skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins ef lyfið er á lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EUPD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfiagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að bæði Lyfjastofnunar Evrópu.
- Ef yr áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja, í kjölfar umræðna og samþykktar heilbrigðisyfirvalda í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. er markaðssett, að við markaðssetningu og eftir markaðssetningu forðaplásturs fái allir læknar sem vænta má að ávísi Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. upplýsingapakka sem inniheldur eftirtalið:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Minnisspjald fyrir sjúklinga
- Fyrimæli um að afhenda sjúklingum og umönnunaraðilum minnisspjaldið fyrir sjúklinga

Minnisspjaldið fyrir sjúklinga skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Fjarlægja skal eldri plásturinn áður en NÝR plástur er settur á.
- Einungis skal nota einn plástur á sólarhring.
- Ekki klippa plásturinn niður í búta.
- Þrýsta skal plástrinum þétt að húðinni, í að minnsta kosti 30 sekúndur, með lófanum.
- Hvernig nota á minnisspjaldið til að skrá hvenær plástur er settur á og tekinn af.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 klst. forðaplástur
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hver 4,15 cm² forðaplástur inniheldur rivastigmin 7,17 mg og losar 4,6 mg/24 klst.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig pólýester, etýl vínýl asetat, akrýlat blandfjölliðu lím og ísoprópýl mýrístat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 forðaplástrar
30 forðaplástrar
60 forðaplástrar
90 forðaplástrar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar um húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

POKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd.4,6 mg/24 klst. forðaplástur
rivastigmin
Til notkunar um húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 forðaplástur í hverjum poka

6. ANNAD

Notið einn plástur á sóla hring. Fjarlægið eldri plásturinn áður en NÝR plástur er settur á.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 klst. forðaplástur
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hver 8,3 cm² forðaplástur inniheldur rivastigmin 14,33 mg og losar 9,5 mg/24 klst.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig pólýester, etýl vínýl asetat, akrýlat blandfjölliðu lím og ísóprópýl mýrístat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 forðaplástrar
30 forðaplástrar
60 forðaplástrar
90 forðaplástrar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar um húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

POKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 klst. forðaplástur
rivastigmin
Til notkunar um húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 forðaplástur í hverjum poka

6. ANNAD

Notið einn plástur á sóla hring. Fjarlægið eldri plásturinn áður en NÝR plástur er settur á.

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

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

rivastigmin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rivastigmine 3M Health Care Ltd. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Hvernig nota á Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rivastigmine 3M Health Care Ltd. og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Rivastigmine 3M Health Care Ltd. er rivastigmin.

Rivastigmin tilheyrir flokki efna sem kallast kólínesterasahemlar. Hjá sjúklingum með Alzheimersvitglöp deyja ákveðnar taugafrumur í heilanum, sem leiðir til lítils magns af taugaboðefninu acetylchólini (efni sem gerir taugafrumunum kleift að hafa samskipti hver við aðra). Rivastigmin verkar með því að hindra ensím sem brjóta niður acetylchólin, acetylchólinesterasa og bútýrýlkólínesterasa. Með því að hindra þessi ensím, veldur Rivastigmine 3M Health Care Ltd. því að magn acetylchólíns eykst í heilanum, sem aðstoðar við að draga úr einkennum Alzheimerssjúkdóms.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með væg eða í meðallagi alvarleg Alzheimersvitglöp, versnandi heilasjúkdóm sem hefur stigvaxandi áhrif á minni, vitsmunalega getu og hegðun.

2. Áður en byrjað er að nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Ekki má nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rivastigmini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur áður fengið ofnæmi fyrir lyfi af svipaðri tegund (carbamatafleiddum).
- ef þú ert með húðviðbrögð sem breiðast út fyrir plásturssvæðið, ef staðbundin viðbrögð eru svæsnari (svo sem blóðrir, aukin bólga í húð, þroti) og ef þau minnka ekki innan 48 klukkustunda eftir að forðaplásturinn hefur verið fjarlægður.

Ef þetta á við um þig skaltu segja læknum frá því og ekki setja Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástur á

þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rivastigmine 3M Health Care Ltd. er notað:

- ef þú ert með eða hefur fengið hjartsláttaróreglu.
- ef þú ert með eða hefur fengið virkt magasár.
- ef þú átt í erfiðleikum eða hefur átt í erfiðleikum með þvaglát.
- ef þú ert með eða hefur fengið krampa.
- ef þú ert með eða hefur verið með astma eða alvarlegan sjúkdóm í öndunarfærum.
- ef þú ert með skjálfta.
- ef þú ert mjög léttur/létt.
- ef þú ert með einkenni frá meltingarvegi svo sem ógleði, uppköst og niðurgang. Þú gætir ofþornað (misst of mikinn vökva) ef uppköst og niðurgangur eru viðvarandi.
- ef þú ert með skerta lifrarstarfsemi.

Ef eitthvað af þessu á við um þig getur læknirinn þurft að hafa nánara eftirlit með þér á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað plástur í nokkra daga, skaltu ekki setja nýjan á þig fyrr en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

Notkun hjá börnum og unglingum

Notkun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. á ekki við hjá börnum sem meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. getur haft áhrif á andkólnir virk lyf, sem sum hver eru lyf sem notuð eru til að draga úr magaverkjum eða magakrömpum (t.d. dicyclomin), til meðferðar við Parkinsonsveiki (t.d. amantadin) eða til að koma í veg fyrir ferðaveiki (t.d. difenhydramin, scopolamin eða meclozin).

Ef skurðaðgerð er fyrirhuguð á meðan meðferð með Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrum stendur, skal láta lækinn vita, því þeir geta aukið áhrif sumra vöðvaslakandi lyfja í svæfingu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð þarf að meta ávinning af notkun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. á móti hugsanlegum áhrifum á fóstrið. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn ber til.

Konur sem nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra eiga ekki að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Læknirinn mun segja þér hvort sjúkdómurinn komi í veg fyrir að þú getir ekið eða stjórnað vélum á öruggan hátt. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrar geta valdið yfirliði og mikilli ringlun. Ef þú finnur fyrir svima eða finnst þú vera ruglaður/rugluð skaltu ekki aka, stjórna vélum eða framkvæma störf sem krefjast athygli.

3. Hvernig nota á Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Alltaf skal nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástra nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

MIKILVÆGT:

- **Fjarlægja skal eldri plásturinn áður en NÝR plástur er settur á.**
- **Notaðu aðeins einn plástur á sólarhring.**
- **Ekki klippa plásturinn niður í búta.**
- **Þrýstu plástrinum þétt að húðinni, í að minnsta kosti 30 sekúndur, með lófanum.**

Hvernig á að hefja meðferð

Læknirinn mun segja þér hvaða Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. forðaplástur hentar þér best.

- Meðferð er yfirleitt hafin með Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 klst.
- Venjulegur ráðlagður dagskammtur er Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 klst. Ef þú velst getur verið að læknirinn íhugi að auka skammtinn í 13,3 mg/24 klst. (Markaðsleyfi fyrir Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 klst. plástra er ekki til staðar. Lyfið gæti verið fáanlegt í þessum styrkleika frá öðrum markaðsleyfishöfum).
- Notaðu aðeins einn Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. forðaplástur í einu og skiptu um plástur og settu nýjan á eftir 24 klst.

Meðan á meðferðinni stendur er hugsanlegt að læknirinn breyti skömmtum á þann veg að þú henti persónulegum þörfum hvers og eins.

Ef þú hefur ekki notað plástur í þrjá daga, skaltu ekki setja nýjan plástur á þig fyrr en þú hefur ráðfært þig við lækninn. Hefja má meðferð með forðaplástrum að nýju með sama skammti ef hlé á meðferð hefur ekki staðið lengur en í þrjá daga. Annars mun læknirinn hefja meðferð að nýju með Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 klst.

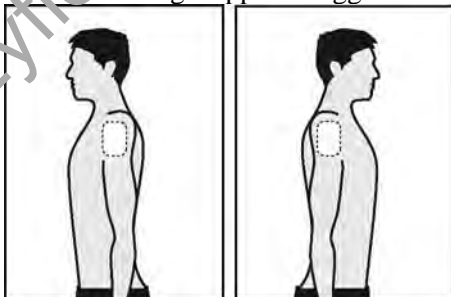
Nota má Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. með mat, drykk og áfengi.

Hvar á að setja Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. forðaplástur

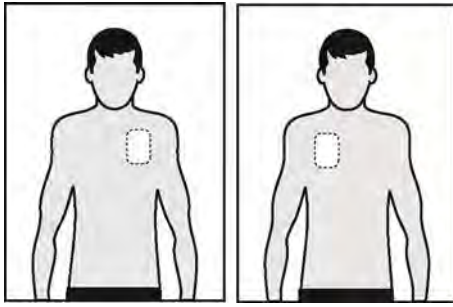
- Áður en þú setur á þig plástur, skaltu ganga úr skugga um að húðin sé hrein, þurr og hárlaus, laus við púður, olíu, rakakrem eða áburð sem gætu komið í veg fyrir að plásturinn festist almennilega við húðina, laus við sár, útbrot og/eða ertingu.
- **Fjarlægðu vandlega alla plástra af húðinni áður en nýr er settur á.** Ef fleiri en einn plástur er á líkamanum í einu getur það valdið því að þú færð of mikið af lyfinu og það getur verið hættulegt.
- Settu **EINN** plástur á dag á **EINUNGIS EITT** af mögulegum svæðum, eins og sýnt er á eftirfarandi myndum:

Á 24 klst. fresti skal fjarlægja eldri plásturinn áður en NÝR plástur er settur á EINUNGIS EITT af eftirtöldum mögulegum svæðum.

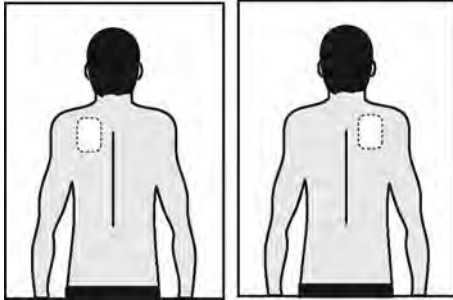
- vinstri eða hægri upphandleggur



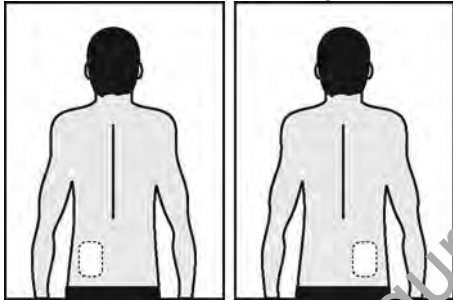
- ofarlega á bringu vinstra megin eða hægri megin (forðist að setja hann á brjóstin)



- efri hluta baks vinstra megin **eða** hægra megin



- neðri hluta baks vinstra megin **eða** hægra megin



Þegar skipt er um plástur, verður að fjarlægja plásturinn frá deginum á undan áður en nýi plásturinn er settur á annan stað (t.d. á hægri hlið líkamans einn daginn og vinstri hliðina daginn eftir og á efri hluta líkamans einn daginn og á neðri hluta líkamans daginn eftir). Að minnsta kosti 14 dagar skulu líða milli þess sem nýr plástur er settur á sama húðsvæði.

Hvernig á að setja Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. forðaplástur á húðina

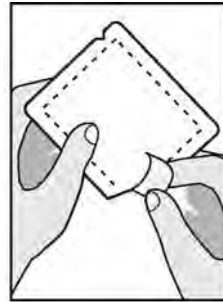
Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. plástrar eru gegnsærir til hálfgegnsærir plastplástrar sem límast við húðina. Hver plástur er í innsigliðum poka sem hlífir honum þar til þú þarft nota hann. Opnið hvorki pokann né fjarlægðu plásturinn úr honum fyrir en rétt áður en hann er settur á.

Fjarlægðu varlega plásturinn sem er á húðinni áður en nýr er settur á.

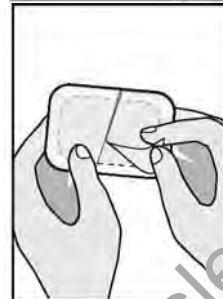
Sjúklingar sem eru að hefja meðferð í fyrsta skipti og sjúklingar sem eru að hefja meðferð með Rivastigmíne 3M Health Care Ltd. að nýju eftir hlé byrja á annarri myndinni.



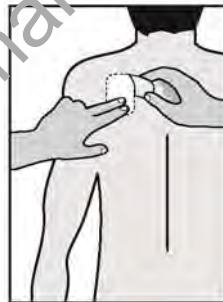
- Sérhver plástur er innsiglaður í sínum eigin verndandi poka. Einungis skal opna pokann þegar þú ert tilbúin/n til að nota plásturinn. Rífdú gat á pokann á ábentum stað, og fjarlægðu lyfjaplásturinn úr pokanum. Hægt er að opna pokan á tveimur stöðum.



- Verndandi lag ver viðloðandi hlið plástursins. Taktu helming lagsins af, og snertu ekki límhluta plástursins með fingrunum.



- Settu viðloðandi hlið plástursins á efri eða neðri hluta baks, upphandlegg eða brjóst og síðan skaltu taka af það sem eftir er af hinu verndandi lagi plástursins.



- Þrýstu síðan plástrinum örugglega á sinn stað og haltu í a.m.k. 30 sekúndur með því að nota lófann, til að tryggja að brúnir plástursins loði vel við húðina.



Ef það hjálpar getur þú skrifað v.d. dagsetningu eða dag vikunnar, á plásturinn með kúlupenna.

Plásturinn er hafður á samfellt, þar til tími er kominn til að skipta um plástur. Það getur verið gott fyrir þig að prófa þig áfram með mismunandi staðsetningar þegar þú setur nýjan plástur á, þar til þú finnur út hvaða staðir þér finnst þægilegastir og hvar fötin nuddast ekki við plásturinn.

Hvernig á að fjarlægja Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástur

Togið varlega í jaðarinn á plástrinum til að fjarlægja hann hægt af húðinni. Ef leifar af líminu eru eftir á húðinni, skaltu bleyta svæðið varlega með heitu vatni og mildri sápu eða nota barnaolíu til að fjarlægja það. Ekki skal nota alkóhól eða leysivökva (naglalakkshreinsi eða aðra leysa).

Þvo skal hendur með sápu og vatni eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður. Ef snerting verður við augu eða ef augun verða rauð eftir að plásturinn hefur verið meðhöndlaður, skal tafarlaust hreinsa þau með miklu vatni og leita læknaaðstoðar ef einkennin ganga ekki til baka.

Má nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástur í baði, sundi eða í sól?

- Böð, sund eða sturtubað ættu ekki að hafa áhrif á plásturinn. Gætið þess að plásturinn losni ekki við þessar kringumstæður.
- Hlífið plástrinum fyrir hvers konar utanaðkomandi hita (t.d. mikil sól, gufubað, sólarlampar) í langan tíma í einu.

Hvað á að gera ef plástur losnar af

Ef plástur losnar af, skal setja nýjan á, það sem eftir er sólarhringsins, síðan skal skipta um plástur á sama tíma og venjulega daginn eftir.

Hvenær og hve lengi á að nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástur

- Til að hafa ávinning af meðferðinni þarf að skipta um plástur daglega, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins.
- Notaðu aðeins einn forðaplástur í einu og skiptu um plástur og settu nýjan á eftir 24 klst.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fyrir slysi sett fleiri en einn plástur á þig, skaltu fjarlægja alla plástrana af húðinni og segja síðan læknum frá því að þú hafir óvart sett á þig fleiri en einn plástur. Þú gætt þurft á lækni- meðferð að halda. Sumir sem fyrir slysi hafa notað of mikið af Rivastigmine 3M Health Care Ltd. hafa fengið ógleði, uppköst, niðurgang, háan blóðþrýsting og ofskynjanir. Hægur hjartsláttur og yfirlið geta einnig komið fyrir.

Ef gleymist að nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Ef þér verður ljóst að þú hefur gleymt að setja á þig plástur, skaltu tafarlaust setja á þig plástur. Þú mátt nota næsta plástur, á venjulegum tíma daginn eftir. Ekki nota tvo plástra til að bæta upp plástur sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef hætt er að nota plásturinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er af frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf geta Rivastigmine 3M Health Care Ltd. forðaplástrar valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta verið algengari í upphafi meðferðar með lyfinu eða þegar skammtar eru auknir. Yfirleitt hverfa aukaverkanir smám saman þegar líkaminn hefur vanist lyfinu.

Ef þú finnur fyrir einhverri af eftirtöldum aukaverkunum, sem geta reynst alvarlegar, skaltu fjarlægja plásturinn og láta lækinn tafarlaust vita:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lystarleysi
- Sundl
- Æsingur eða syfja
- Þvagleki (vangeta til að halda í sér þvagi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hjartsláttartruflanir, t.d. hægur hjartsláttur
- Að sjá hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Magasár
- Ofþornun (of mikið vökvatap)
- Ofvirkni (of mikil virkni, eirðarleysi)
- Árásargirni

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Dettni

-

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Stífir útlimir
- Handskjálfti

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Ofnæmisviðbrögð í húð undan plástrinum svo sem blöðrumyndun eða húðbólga
- Einkenni Parkinsonsveiki versna – svo sem skjálfti, stífleiki og sjúklingar draga fætur við göngu
- Brisbólga – einkennin eru m.a. miklir verkir í efri hluta kviðar, oft með ógleði eða uppköstum
- Hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- Hár blóðþrýstingur
- Flog (krampar)
- Lifransjúkdómar (gulleit húð, gulnun hvítunnar í augunum, óeðlilega dökkt þvag eða óútskýrð ógleði, uppköst, þreyta og lystarleysi)
- Breytingar á lifrarstarfsemi
- Eirðarleysi

Ef þú finnur fyrir einhverju af þessu, skaltu fjarlægja plásturinn og láta lækningu tafarlaust vita.

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. hylkja eða mixtúru en gætu komið fram við notkun plástursins.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Of mikil munnvatnsmyndun
- Lystarleysi
- Eirðarleysi
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti eða ringlun
- Aukin svitamyndun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Óreglulegur hjartsláttur (t.d. hraður hjartsláttur)
- Erfiðleikar með svefn
- Fall fyrir slysi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Flog (krampa)
- Sár í meltingarvegi
- Brjóstverkur – þetta getur verið af völdum krampa í hjarta

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Hár blóðþrýstingur
- Brisbólga – einkennin eru m.a. miklir verkir í efri hluta kviðar, oft með ógleði eða uppköstum
- Blæðing í meltingarvegi – kemur fram sem blóð í hægðum eða uppköstum
- Að sjá hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Sumir sjúklingar hafa fengið svæsin uppköst sem hafa leitt til þess að gat komi á vélindað

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og pokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Notið ekki plástur sem er skemmdur eða ber þess merki að átt hafi verið við hann.
- Eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður á að brjóta hann til helminga með límhliðina inn og þrýsta saman. Setjið notaðan plástur aftur í pokann og fargið á þann hátt að börn hvorki ná né sjái til. Snertið ekki augun með fingrunum og þvoið hendurnar með vatni og sápu eftir að búið er að fjarlægja plásturinn. Ef að sveitarfélagið þar sem þú býrð brennir sorpi má farga plástrinum með heimilissorpi. Annars skal skila notuðum plástrum í apótek, helst í upprunalegum umbúðum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivastigmin.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 klst. forðaplástur: Hver plástur losar 4,6 mg af rivastigmini á 24 klst., er 4,1 cm² og inniheldur 7,17 mg af rivastigmini.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 klst. forðaplástur: Hver plástur losar 9,5 mg af rivastigmini á 24 klst., er 8,3 cm² og inniheldur 14,33 mg af rivastigmini.
- Önnur innihaldsefni eru pólýester, etýl vínýlasetat, akrýlat blandfjölliðu lím og ísóprópýl mýristat.

Lýsing á útliti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. og pakkningastærðir

Forðaplástrarnir eru ferhyrdir með ávörum hornum, um það bil 2,5 cm sinnum 1,8 cm að stærð (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 klst. forðaplástur) eða 3,5 cm sinnum 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 klst. forðaplástur).

Sérhver forðaplástur er gerður úr þremur lögum: baklagi, viðloðandi lagi sem inniheldur lyfið og gegnsæju losanlegu lagi eða borða. Baklagið er gegnsætt yfir í hálfgegnsætt og er merkt með „R5” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 klst. forðaplástur) eða „R10” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 klst. forðaplástur).

Hver forðaplástur fyrir sig er í innsigliuðum poka. Plástrarnir fást í öskjum sem innihalda 7, 30, 60 og 90 poka. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi