

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 4,6 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 4,15 cm² contiene 7,17 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotti rettangolari, approssimativamente da 2,5 cm per 1,8 cm con angoli arrotondati. Ciascun cerotto è costituito da una pellicola protettiva con incisione, removibile, trasparente, da uno strato funzionale contenente la matrice adesiva con il principio attivo (DIA) e da un film di rivestimento.

Il film di rivestimento è da trasparente a translucido, marcato con "R" in maniera ripetuta.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile una persona che assiste abitualmente il paziente che somministri e controlli regolarmente il trattamento.

Posologia

Cerotti transdermici	Cessione di rivastigmina <i>in vivo</i> in 24 ore
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore	4,6 mg
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore	9,5 mg
Rivastigmina 13.3 mg/24 ore*	13.3 mg

* Un'autorizzazione alla commercializzazione per Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13.3 mg/24 ore cerotto transdermico non è attualmente disponibile, tuttavia questa presentazione può essere disponibile da altri titolari dell'autorizzazione in commercio

Dose iniziale

Si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

Dose di mantenimento

Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento e se, a giudizio del medico, risulta ben tollerata, la dose di 4,6 mg/24 ore deve essere aumentata alla dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico.

Aumento della dose

9,5 mg/24 ore è la dose giornaliera efficace raccomandata, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico. Se ben tollerato e solo dopo un minimo di 6 mesi di trattamento a 9,5 mg/24 ore il medico può prendere in considerazione l'incremento di dose a 13,3 mg/24 ore, in pazienti che in corso di trattamento alla dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore abbiano dimostrato un deterioramento cognitivo significativo (ad esempio una riduzione nel MMSE) e/o un declino funzionale (sulla base del giudizio clinico) (vedi sezione 5.1)

Il beneficio clinico di rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente. Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora non sia più evidente un effetto terapeutico alla dose ottimale.

Se si osservano reazioni avverse gastrointestinali, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando queste reazioni avverse si risolvono. Il trattamento con i cerotti transdermici può essere ripreso alla stessa dose se non è stato sospeso per più di tre giorni. In caso contrario, il trattamento deve essere iniziato di nuovo con 4,6 mg/24 ore.

Passaggio dalle capsule o dalla soluzione orale ai cerotti transdermici:

Sulla base dei dati di esposizione comparativa tra rivastigmina orale e transdermica (vedere paragrafo 5.2), i pazienti trattati con rivastigmina capsule o soluzione orale possono passare a Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici nel seguente modo:

- Un paziente che riceve una dose di 5 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 6 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose stabile e ben tollerata di 9 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore. Se la dose orale di 9 mg/die non è stabile e ben tollerata, si raccomanda di passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 12 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore.

Dopo il passaggio ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore, se questi risultano ben tollerati dopo un minimo di quattro settimane di trattamento, la dose di 4,6 mg/24 ore può essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

Si raccomanda di applicare il primo cerotto transdermico il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose per via orale.

Popolazioni speciali

- Popolazione pediatrica: Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.
- Pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg: Si deve prestare particolare cautela nell'aumentare la dose oltre la dose efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore nei pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg (vedere paragrafo 4.4). Questi possono manifestare più reazioni avverse e è più probabile che debbano interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.
- Compromissione della funzionalità epatica: Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Tuttavia, come osservato con le

formulazioni orali a causa dell'umentata esposizione al medicinale in questi pazienti, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- **Danno renale:** Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con danno renale. Tuttavia, come osservato con le formulazioni orali a causa dell'umentata esposizione al medicinale in questi pazienti, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con danno renale clinicamente significativo possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della parte superiore o inferiore della schiena, della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfreggi contro abiti stretti. Non si raccomanda l'applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all'addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.

Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto.

Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione:

- Si deve rimuovere ogni giorno il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo (vedere paragrafo 4.9).
- Si deve sostituire il cerotto con uno nuovo ogni 24 ore. Applicare un solo cerotto alla volta (vedere paragrafo 4.9).
- Premere con decisione il cerotto per almeno 30 secondi con il palmo della mano fino a quando i margini aderiscono bene.
- Se il cerotto si stacca, si deve applicare un nuovo cerotto per il resto del giorno, poi lo si deve sostituire all'ora usuale del giorno successivo.
- Il cerotto può essere usato nella vita quotidiana, compreso durante il bagno e quando fa caldo.
- Non esporre il cerotto a fonti di calore esterno (es. forte luce solare, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.
- Il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi.

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo medicinale è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte, in particolare quando il dosaggio viene variato. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia con 4,6 mg/24 ore.

Errori di utilizzo e di dosaggio del medicinale che hanno determinato sovradosaggio

In seguito a uso errato del medicinale e errori di dosaggio con rivastigmina cerotti transdermici si sono verificate gravi reazioni avverse; in alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione e in rari casi il

paziente è deceduto (vedere paragrafo 4.9). Nella maggior parte dei casi in cui si sono verificati errori di utilizzo e di dosaggio, il vecchio cerotto non è stato rimosso quando è stato applicato quello nuovo, oppure sono stati utilizzati più cerotti contemporaneamente. Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

Perdita di peso

I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso con l'assunzione di inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa. Durante la terapia con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Altre reazioni avverse

Si deve prestare attenzione alla prescrizione di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici:

- a pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva e a pazienti predisposti a queste condizioni, in quanto la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni gastriche (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti predisposti a ostruzioni urinarie e crisi epilettiche in quanto i colinomimetici possono causare o peggiorare queste patologie;
- a pazienti con anamnesi di asma o broncopolmonopatia ostruttiva.

Reazioni cutanee al sito di applicazione

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. I pazienti e le persone che assistono abitualmente il paziente devono essere istruiti in merito.

Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee disseminate indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Altre avvertenze e precauzioni

La rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali.

Evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici (vedere paragrafo 5.3). Dopo aver rimosso il cerotto, lavare le mani con acqua e sapone. In caso di contatto con gli occhi o se gli occhi si arrossano dopo aver maneggiato il cerotto, sciacquare immediatamente con abbondante acqua e consultare un medico se i sintomi non regrediscono.

Popolazioni particolari

- I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che debbano interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.2). Procedere con una attenta titolazione e monitorare questi pazienti per l'insorgenza di reazioni avverse (es. nausea eccessiva o vomito) e in caso di comparsa di queste reazioni avverse considerare un'eventuale riduzione della dose di mantenimento passando al cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore.
- Compromissione della funzionalità epatica: I pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose **massima**.
- Danno renale: I pazienti con danno renale clinicamente significativo possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose **massima**.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici.

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorellassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colino mimetiche e può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani, nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina somministrata per via orale e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione per via orale di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina per via orale non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

La somministrazione contemporanea di rivastigmina e di medicinali comunemente prescritti, quali antiacidi, antiemetici, antidiabetici, antipertensivi ad azione centrale, betabloccanti, calcioantagonisti, agenti inotropi, antianginosi, antiinfiammatori non steroidei, estrogeni, analgesici, benzodiazepine ed antistaminici, non è stata associata ad un'alterazione della cinetica della rivastigmina o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peri-postnatali nel

ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionico in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere la capacità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre sincope o delirio. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, nei pazienti con demenza trattati con rivastigmina, la capacità di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni cutanee al sito di applicazione (eritema al sito di applicazione generalmente di intensità da lieve a moderata) sono le reazioni avverse più frequentemente osservate con rivastigmina cerotto transdermico. A seguire le reazioni avverse più comuni sono di natura gastrointestinale compresi nausea e vomito.

Le reazioni avverse in Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate in 854 pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina cerotti transdermici in studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati vs. placebo e vs. farmaco attivo, della durata di 24-48 settimane e segnalate nel periodo successivo alla commercializzazione.

Tabella 1

Infezioni e infestazioni	
Comune	Infezioni del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Anoressia, riduzione dell'appetito
Non comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansia, depressione, delirio, agitazione
Non comune	Aggressività
Non nota	Allucinazioni, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, sincope, capogiri
Non comune	Iperattività psicomotoria
Molto raro	Sintomi extrapiramidali
Non nota	Peggioramento della malattia di Parkinson, crisi epilettiche
Patologie cardiache	

Non comune	Bradycardia
Non nota	Blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia, sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Non nota	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune	Ulcera gastrica
Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non nota	Prurito, eritema, orticaria, vescicole, dermatite allergica, reazioni di ipersensibilità cutanee disseminate
Patologie renali e urinarie	
Comune	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni cutanee al sito di applicazione (es. eritema al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, edema al sito di applicazione, dermatite al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione), condizioni asteniche (es. affaticamento, astenia), iperpiressia, calo ponderale
Raro	Cadute

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Quando, nello studio controllato vs. placebo sopra menzionato, sono state usate dosi superiori a 13,3 mg/24 ore, si sono osservati insonnia ed insufficienza cardiaca più frequentemente che con 13,3 mg/24 ore o placebo, suggerendo una relazione dose-effetto. Comunque, con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici questi eventi non si sono verificati ad una frequenza superiore rispetto al placebo.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate solo con rivastigmina capsule e soluzione orale e non negli studi clinici con rivastigmina cerotti transdermici: sonnolenza, malessere, tremore, confusione, aumento della sudorazione (comune); ulcere duodenali, angina pectoris (raro); emorragia gastrointestinale (molto raro); e alcuni casi di vomito grave sono stati associati a rottura esofagea (frequenza non nota).

Irritazione cutanea

In uno studio clinico doppio cieco, controllato vs. placebo, della durata di 24 settimane, ad ogni visita sono state misurate le reazioni cutanee usando una scala di valutazione di irritazione cutanea che valutava il grado di eritema, edema, desquamazione, screpolature, prurito e delle sensazioni di dolore/puntura/bruciore al sito di applicazione. Il sintomo osservato più comunemente è stato l'eritema, che scompariva entro 24 ore nella grande maggioranza dei pazienti. Nello studio in doppio cieco della durata di 24 settimane, i sintomi osservati più comunemente (scala di valutazione di irritazione cutanea) con rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati eritema molto lieve (21,8%), lieve (12,5%) o moderato (6,5%) o prurito molto lieve (11,9%), lieve (7,3%) o moderato (5,0%). I sintomi gravi osservati più comunemente con rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati prurito (1,7%) ed eritema (1,1%). La maggior parte delle reazioni cutanee erano limitate al sito di applicazione ed hanno portato alla sospensione della terapia solo nel 2,4% dei pazienti nel gruppo rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici.

In uno studio clinico controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane, casi di irritazione cutanea sono stati catturati come reazioni avverse riportate dal paziente o dalla persona che assiste abitualmente il paziente. Gli eventi da irritazione cutanea più frequentemente segnalati durante il

primo periodo in doppio cieco di 24 settimane con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici e rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono state rispettivamente eritema al sito di applicazione (5,7% vs 4,6%) e prurito al sito di applicazione (3,6% vs 2,8%). Le percentuali sono diminuite nel tempo (>24 settimane) sia nel gruppo trattato con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici sia in quello trattato con 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici: eritema al sito di applicazione (0,8% vs 1,6%) e prurito al sito di applicazione (0,4% vs 1,2%) rispettivamente. Il prurito al sito di applicazione ha portato all'interruzione del trattamento nel 1,1% dei pazienti di entrambi i gruppi durante la fase di trattamento in doppio cieco di 48 settimane complessive. Le reazioni al sito di applicazione sono state per lo più di intensità da lieve a moderata e sono state classificate gravi in meno del 2% dei pazienti.

Non si può effettuare un confronto diretto della frequenza di eventi da irritazione cutanea segnalati in ciascuno di questi studi a causa dei differenti metodi utilizzati per la raccolta dei dati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale con rivastigmina per via orale sono stati asintomatici e senza segni clinici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito e diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare anche episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg di rivastigmina per via orale; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore. Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di sovradosaggio con rivastigmina cerotti transdermici in seguito ad errori di utilizzo/dosaggio (applicazione di più cerotti contemporaneamente). I sintomi tipici riportati in questi casi sono simili a quelli osservati nel sovradosaggio associato alle formulazioni orali di rivastigmina.

Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 3,4 ore e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di togliere immediatamente tutti i cerotti transdermici di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e di non applicarne altri nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altre reazioni avverse, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via endovenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit

cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) nel liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE nel liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina somministrata per via orale è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrati due volte al giorno, corrispondenti alla massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina per via orale l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale è risultata simile all'inibizione dell'attività dell'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

L'efficacia di rivastigmina cerotti transdermici nei pazienti con demenza di Alzheimer è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane controllato vs. placebo e nella sua fase di estensione in aperto e in uno studio comparativo in doppio cieco della durata di 28 settimane.

Studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane

I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. placebo avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 20. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso di strumenti di valutazione indipendenti e dominio-specifici, utilizzati ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento di 24 settimane. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico, comprensiva anche di quanto riferito dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di eseguire faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro). I risultati delle 24 settimane per i tre strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2

	Rivastigmina cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmina capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Media Basale ± DS	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
P verso placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Punteggio medio ± DS	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
P verso placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media Basale ± DS	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
P verso placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ verso placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il Paese come fattori e la valutazione basale come covariata. Un cambiamento negativo dell'ADAS-Cog indica miglioramento. Un cambiamento positivo dell'ADCS-ADL indica miglioramento.

² In base al test CMH (test di van Elteren) suddiviso per Paese. Un punteggio ADCS-CGIC < 4 indica miglioramento.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa ricavati dallo studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane sono indicati nella Tabella 3. Un miglioramento clinicamente significativo era stato definito a priori come un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, nessun peggioramento della ADCS-CGIC e nessun peggioramento della ADCS-ADL.

Tabella 3

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)		
	Rivastigmina cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmina capsule 12 mg/die N = 255	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
Miglioramento di almeno 4 punti dell'ADAS-Cog senza peggioramento dell'ADCS-CGIC e dell'ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
P verso placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ verso placebo

Come suggerito da modelli a compartimenti, i cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore hanno mostrato un'esposizione simile a quella fornita da una dose orale di 12 mg/die.

Studio controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane

I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. farmaco attivo avevano al basale un punteggio iniziale al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. Lo studio è stato disegnato per confrontare l'efficacia del cerotto transdermico da 13,3 mg/24 ore con il cerotto transdermico da 9,5 mg/24 ore durante la fase in doppio cieco di 48 settimane in pazienti con malattia di Alzheimer che hanno dimostrato un declino funzionale e cognitivo dopo una fase iniziale di 24-48 settimane di trattamento in aperto alla dose di mantenimento di 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico. Il declino funzionale è stato valutato dallo sperimentatore e il declino cognitivo è stato definito come diminuzione del punteggio al MMSE ≥ 2 punti rispetto alla visita precedente o come diminuzione ≥ 3 punti rispetto al basale. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso della ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva) e della ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) che valutano le attività strumentali che comprendono: la gestione del denaro, la preparazione dei pasti, la capacità di fare acquisti, di orientarsi nell'ambiente circostante e di essere lasciato solo. I risultati delle 48 settimane per i due strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4

Popolazione/Visita	Rivastigmina 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmina 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmina 13,3 mg/24 h		Rivastigmina 9,5 mg/24 h	
	n	Media	n	Media	DLS M	95% IC	p	
ADAS-Cog								

LOCF	Basale	264	34,4	268	34,9				
	Doppio cieco- settimana 48	Valore	264	38,5	268	39,7			
		Variazione	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF	Basale	265	27,5	271	25,8				
	Settimana 48	Valore	265	23,1	271	19,6			
		Variazione	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

IC – intervallo di confidenza.

DLSM – difference in least square means.

LOCF – Last Observation Carried Forward.

Punteggi ADAS-cog: Una differenza negativa nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Rivastigmina 13,3 mg/24 h rispetto a Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

Punteggi ADCS-IADL: Una differenza positiva nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Rivastigmina 13,3 mg/24 h rispetto a Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

N è il numero dei pazienti con una valutazione al basale (ultima valutazione nella fase iniziale in aperto) e con almeno una valutazione successiva al basale (per LOCF).

I valori di DLSM, 95% IC, e p si basano sul modello ANCOVA (analisi della covarianza) aggiustato per il paese e il punteggio basale dell'ADAS-cog.

* p<0,05

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della rivastigmina rilasciata da rivastigmina cerotti transdermici è lento. Dopo la prima applicazione, si osservano concentrazioni plasmatiche rilevabili dopo un arco di tempo di 0,5-1 ora. Dopo 10-16 ore si raggiunge la C_{max} . Dopo il picco, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono lentamente per il rimanente periodo di applicazione di 24 ore. Con applicazioni multiple (come avviene allo *steady state*), dopo che il precedente cerotto transdermico è stato sostituito da uno nuovo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono dapprima lentamente per circa 40 minuti in media, fino a quando l'assorbimento dal cerotto transdermico appena applicato diventa più veloce dell'eliminazione ed i livelli plasmatici iniziano nuovamente ad aumentare fino a raggiungere un nuovo picco all'8^a ora circa. Allo *steady state*, i livelli di valle sono il 50% circa dei livelli di picco, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale, a seguito della quale le concentrazioni scendono praticamente a zero nell'intervallo tra le dosi. Sebbene in modo meno pronunciato che con la formulazione orale, l'esposizione alla rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta in maniera sovraproporzionale di un fattore di 2,6 e 4,9 passando da 4,6 mg/24 ore a 9,5 mg/24 ore e a 13,3 mg/24 ore rispettivamente. L'indice di fluttuazione (IF), una misura della differenza relativa tra le concentrazioni al picco e a valle ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), è risultata di 0,58 per rivastigmina 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici, 0,77 per rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici e 0,72 per rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici, dimostrando così una fluttuazione molto minore tra le concentrazioni al picco e a valle rispetto a quella ottenuta con la formulazione orale (IF = 3,96 (6 mg/die) e 4,15 (12 mg/die)).

La dose di rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici nelle 24 ore (mg/24 ore) non può essere direttamente equiparata alla quantità (mg) di rivastigmina contenuta in una capsula per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche prodotte nelle 24 ore.

La variabilità tra soggetti per i parametri farmacocinetici della rivastigmina in dose singola (normalizzata per dose/kg di peso corporeo) è risultata del 43% (C_{max}) e del 49% (AUC_{0-24h}) in seguito alla somministrazione transdermica, in confronto rispettivamente al 74% e al 103% della forma orale. La variabilità tra-pazienti in uno studio allo *steady-state* nella demenza di Alzheimer è stata al massimo del 45% (C_{max}) e del 43% (AUC_{0-24h}) in seguito all'applicazione del cerotto transdermico, e del 71% e 73%, rispettivamente in seguito a somministrazione orale.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer è stata osservata una relazione tra l'esposizione al principio attivo allo *steady state* (rivastigmina e metabolita NAP226-90) ed il peso corporeo. Le concentrazioni di rivastigmina allo *steady state* in un paziente con peso corporeo di 35 kg sarebbero circa doppie se confrontate con quelle di un paziente con peso corporeo di 65 kg, mentre per un paziente con peso corporeo di 100 kg le concentrazioni sarebbero pressappoco dimezzate. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione al principio attivo suggerisce, nella fase di titolazione, una speciale attenzione per i pazienti con peso corporeo molto basso (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione (AUC_{∞}) alla rivastigmina (e al metabolita NAP266-90) è risultata superiore quando il cerotto transdermico veniva applicato alla parte superiore della schiena, del torace o del braccio e del 20-30% circa inferiore quando veniva applicato all'addome o alla coscia.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer non è stato osservato un rilevante accumulo di rivastigmina o del metabolita NAP266-90 nel plasma, ad eccezione del fatto che i livelli plasmatici del secondo giorno di trattamento con i cerotti transdermici sono risultati superiori a quelli del primo.

Distribuzione

La rivastigmina si lega debolmente alle proteine plasmatiche (circa il 40%). Essa attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso con un'apparente emivita di eliminazione plasmatica di circa 3,4 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico. L'eliminazione è risultata limitata dalla velocità di assorbimento (cinetica flip-flop), fatto che spiega un $t_{1/2}$ più lungo (3,4 ore) in seguito alla somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale o intravenosa (da 1,4 a 1,7 ore). Il metabolismo porta al metabolita NAP226-90, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. *In vitro*, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi *in vitro* e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione endovenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione endovenosa di 2,7 mg, coerentemente alla farmacocinetica non lineare, sovraproporzionale della rivastigmina, causata dalla saturazione della sua eliminazione.

Il rapporto delle AUC_{∞} metabolita-farmaco è risultato circa 0,7 dopo somministrazione transdermica, rispetto a 3,5 dopo somministrazione orale, rivelando che la quota di metabolizzazione è molto minore in seguito a somministrazione transdermica, rispetto a quella orale. In seguito all'applicazione di un cerotto transdermico si forma meno NAP226-90, probabilmente a causa della mancanza di metabolismo presistemico (primo passaggio epatico), contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale.

Eliminazione

Tracce di rivastigmina immodificata sono state rilevate nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione dopo somministrazione transdermica. Dopo la somministrazione di ^{14}C -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto con le feci.

Popolazione anziana

L'età non influenza l'esposizione alla rivastigmina nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina cerotti transdermici.

Compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi con rivastigmina cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} della rivastigmina sono risultati del 60% circa più elevati e i valori di AUC più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Danno renale

Non sono stati condotti studi con rivastigmina cerotti transdermici in soggetti con danno renale. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono risultati più di due volte superiori nei pazienti Alzheimer con danno renale moderato rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in pazienti Alzheimer con danno renale grave non hanno subito variazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute per via orale e topica condotti su ratti, topi, conigli, cani e cavie hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati, la somministrazione orale e topica negli studi sugli animali è stata limitata.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani ad una dose superiore di 10^4 volte la dose prevista per la somministrazione in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi per via orale e topica nei topi e negli studi per via orale nei ratti alla dose massima tollerata. L'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti è stata approssimativamente equivalente all'esposizione nell'uomo con le massime dosi di rivastigmina capsule e cerotti transdermici.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in femmine di ratto e coniglio gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Non sono stati eseguiti specifici studi dermatologici in animali gravidi.

I cerotti transdermici di rivastigmina non sono risultati fototossici. In alcuni altri studi di tossicità dermica è stato osservato un lieve effetto irritante sulla cute degli animali da laboratorio, compresi i controlli. Ciò può indicare una potenziale induzione di lieve eritema nei pazienti, causata da rivastigmina cerotti transdermici. La rivastigmina, somministrata negli occhi di conigli nel corso di studi di irritazione oculare primaria, ha provocato arrossamento ed edema congiuntivali, opacità corneali e miosi che persistevano per 7 giorni. Pertanto, il paziente e la persona che assiste abitualmente il paziente devono evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Film di rivestimento:

- Poliestere e etile vinile acetato

Matrice adesiva contenente il principio attivo:

- Adesivo copolimero-acrilato
- Isopropile miristato

Pellicola protettiva

- Poliestere

6.2 Incompatibilità

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non applicare creme, lozioni o polveri sull'area cutanea dove sarà applicato il medicinale.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine termosaldate composta da carta/alluminio/laminato acrilonitrilico copolimero metacrilato. Una bustina contiene una cerotto transdermico.

Disponibile in confezioni contenenti 7, 30, 60 e 90 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo essere stati usati, i cerotti transdermici devono essere piegati a metà con le parti adesive all'interno, messi nella bustina originale ed eliminati in modo sicuro e fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Tutti i cerotti transdermici usati o inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o riportati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 9.5 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 8.3 cm² contiene 14.33 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotti rettangolari, approssimativamente di 3,5 cm per 2,6 cm con angoli arrotondati. Ciascun cerotto è costituito da una pellicola protettiva con incisione, removibile, trasparente, da uno strato funzionale contenente la matrice adesiva con il principio attivo (DIA) e da un film di rivestimento.

Il film di rivestimento è da trasparente a translucido, marcato con "R10" in maniera ripetuta.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile una persona che assiste abitualmente il paziente che somministri e controlli regolarmente il trattamento.

Posologia

Cerotti transdermici	Cessione di rivastigmina <i>in vivo</i> in 24 ore
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore	4,6 mg
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore	9,5 mg
Rivastigmina 13,3 mg/24 ore*	13,3 mg

* Un'autorizzazione alla commercializzazione per Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13.3 mg/24 ore cerotto transdermico non è attualmente disponibile, tuttavia questa presentazione può essere disponibile da altri titolari dell'autorizzazione in commercio

Dose iniziale

Si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

Dose di mantenimento

Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento e se, a giudizio del medico, risulta ben tollerata, la dose di 4,6 mg/24 ore deve essere aumentata alla dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico.

Aumento della dose

9,5 mg/24 ore è la dose giornaliera efficace raccomandata, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico. Se ben tollerato e solo dopo un minimo di 6 mesi di trattamento a 9,5 mg/24 ore il medico può prendere in considerazione l'incremento di dose a 13,3 mg/24 ore, in pazienti che in corso di trattamento alla dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore abbiano dimostrato un deterioramento cognitivo significativo (ad esempio una riduzione nel MMSE) e/o un declino funzionale (sulla base del giudizio clinico) (vedi sezione 5.1)

Il beneficio clinico di rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente. Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora non sia più evidente un effetto terapeutico alla dose ottimale.

Se si osservano reazioni avverse gastrointestinali, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando queste reazioni avverse si risolvono. Il trattamento con i cerotti transdermici può essere ripreso alla stessa dose se non è stato sospeso per più di tre giorni. In caso contrario, il trattamento deve essere iniziato di nuovo con 4,6 mg/24 ore.

Passaggio dalle capsule o dalla soluzione orale ai cerotti transdermici:

Sulla base dei dati di esposizione comparativa tra rivastigmina orale e transdermica (vedere paragrafo 5.2), i pazienti trattati con rivastigmina capsule o soluzione orale possono passare a Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici nel seguente modo:

- Un paziente che riceve una dose di 3 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 6 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose stabile e ben tollerata di 9 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore. Se la dose orale di 9 mg/die non è stabile e ben tollerata, si raccomanda di passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 12 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore.

Dopo il passaggio ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore, se questi risultano ben tollerati dopo un minimo di quattro settimane di trattamento, la dose di 4,6 mg/24 ore può essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

Si raccomanda di applicare il primo cerotto transdermico il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose per via orale.

Popolazioni speciali

- Popolazione pediatrica: Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.
- Pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg: Si deve prestare particolare cautela nell'aumentare la dose oltre la dose efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore nei pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg (vedere paragrafo 4.4). Questi possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che debbano interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.
- Compromissione della funzionalità epatica: Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Tuttavia, come osservato con le formulazioni orali a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti, la

posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- **Danno renale:** Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con danno renale. Tuttavia, come osservato con le formulazioni orali a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con danno renale clinicamente significativo possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della parte superiore o inferiore della schiena, della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfregi contro abiti stretti. Non si raccomanda l'applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all'addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.

Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto.

Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione:

- Si deve rimuovere ogni giorno il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo (vedere paragrafo 4.9).
- Si deve sostituire il cerotto con uno nuovo ogni 24 ore. Applicare un solo cerotto alla volta (vedere paragrafo 4.9).
- Premere con decisione il cerotto per almeno 30 secondi con il palmo della mano fino a quando i margini aderiscono bene.
- Se il cerotto si stacca, si deve applicare un nuovo cerotto per il resto del giorno, poi lo si deve sostituire all'ora usuale del giorno successivo.
- Il cerotto può essere usato nella vita quotidiana, compreso durante il bagno e quando fa caldo.
- Non esporre il cerotto a fonti di calore esterno (es. forte luce solare, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.
- Il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi.

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo medicinale è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte, in particolare quando il dosaggio viene variato. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia con 4,6 mg/24 ore.

Errori di utilizzo e di dosaggio del medicinale che hanno determinato sovradosaggio

In seguito a uso errato del medicinale e errori di dosaggio con rivastigmina cerotti transdermici si sono verificate gravi reazioni avverse; in alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione e in rari casi il paziente è deceduto (vedere paragrafo 4.9). Nella maggior parte dei casi in cui si sono verificati errori di utilizzo e di dosaggio, il vecchio cerotto non è stato rimosso quando è stato applicato quello nuovo,

oppure sono stati utilizzati più cerotti contemporaneamente. Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovenosi e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

Perdita di peso

I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso con l'assunzione di inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa. Durante la terapia con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Altre reazioni avverse

Si deve prestare attenzione alla prescrizione di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici:

- a pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o a pazienti predisposti a queste condizioni, in quanto la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni gastriche (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti predisposti a ostruzioni urinarie e crisi epilettiche in quanto i colinomimetici possono causare o peggiorare queste patologie;
- a pazienti con anamnesi di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

Reazioni cutanee al sito di applicazione

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. I pazienti e le persone che assistono abitualmente il paziente devono essere istruiti in merito.

Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee disseminate indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Altre avvertenze e precauzioni

La rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali.

Evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici (vedere paragrafo 5.3). Dopo aver rimosso il cerotto, lavare le mani con acqua e sapone. In caso di contatto con gli occhi o se gli occhi si arrossano dopo aver maneggiato il cerotto, sciacquare immediatamente con abbondante acqua e consultare un medico se i sintomi non regrediscono.

Popolazioni particolari

- I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che debbano interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.2). Procedere con una attenta titolazione e monitorare questi pazienti per l'insorgenza di reazioni avverse (es. nausea eccessiva o vomito) e in caso di comparsa di queste reazioni avverse considerare un'eventuale riduzione della dose di mantenimento passando al cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore.
- Compromissione della funzionalità epatica: I pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose **massima**.
- Danno renale: I pazienti con danno renale clinicamente significativo possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose massima.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici.

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorellassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colino mimetiche e può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina somministrata per via orale e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione per via orale di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina per via orale non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

La somministrazione contemporanea di rivastigmina e di medicinali comunemente prescritti, quali antiacidi, anestetici, antidiabetici, antipertensivi ad azione centrale, betabloccanti, calcioantagonisti, agenti inotropi, antianginosi, antiinfiammatori non steroidei, estrogeni, analgesici, benzodiazepine ed antistaminici, non è stata associata ad un'alterazione della cinetica della rivastigmina o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere la capacità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre sincope o delirio. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, nei pazienti con demenza trattati con rivastigmina, la capacità di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni cutanee al sito di applicazione (eritema al sito di applicazione generalmente di intensità da lieve a moderata) sono le reazioni avverse più frequentemente osservate con rivastigmina cerotto transdermico. A seguire le reazioni avverse più comuni sono di natura gastrointestinale compresi nausea e vomito.

Le reazioni avverse in Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi eorgani e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate in 854 pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina cerotti transdermici in studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati vs. placebo e vs. farmaco attivo, della durata di 24-43 settimane e segnalate nel periodo successivo alla commercializzazione.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Infezioni del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Anoressia, riduzione dell'appetito
Non comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansia, depressione, delirio, agitazione
Non comune	Aggressività
Non nota	Allucinazioni, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, sincope, capogiri
Non comune	Iperattività psicomotoria
Molto raro	Sintomi extrapiramidali
Non nota	Peggioramento della malattia di Parkinson, crisi epilettiche
Patologie cardiache	
Non comune	Bradycardia
Non nota	Blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia, sindrome del nodo del seno

Patologie vascolari	
Non nota	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune	Ulcera gastrica
Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non nota	Prurito, eritema, orticaria, vescicole, dermatite allergica, reazioni di ipersensibilità cutanee disseminate
Patologie renali e urinarie	
Comune	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni cutanee al sito di applicazione (es. eritema al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, edema al sito di applicazione, dermatite al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione), condizioni asteniche (es. affaticamento, astenia), iperpiressia, calo ponderale
Raro	Cadute

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Quando, nello studio controllato vs. placebo sopra menzionato, sono state usate dosi superiori a 13,3 mg/24 ore, si sono osservati insonnia ed insufficienza cardiaca più frequentemente che con 13,3 mg/24 ore o placebo, suggerendo una relazione dose-effetto. Comunque, con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici questi eventi non si sono verificati ad una frequenza superiore rispetto al placebo.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate solo con rivastigmina capsule e soluzione orale e non negli studi clinici con rivastigmina cerotti transdermici: sonnolenza, malessere, tremore, confusione, aumento della sudorazione (comune); ulcere duodenali, angina pectoris (raro); emorragia gastrointestinale (molto raro); e alcuni casi di vomito grave sono stati associati a rottura esofagea (frequenza non nota).

Irritazione cutanea

In uno studio clinico doppio cieco, controllato vs. placebo, della durata di 24 settimane, ad ogni visita sono state misurate le reazioni cutanee usando una scala di valutazione di irritazione cutanea che valutava il grado di eritema, edema, desquamazione, screpolature, prurito e delle sensazioni di dolore/punture/bruciore al sito di applicazione. Il sintomo osservato più comunemente è stato l'eritema, che scompariva entro 24 ore nella grande maggioranza dei pazienti. Nello studio in doppio cieco della durata di 24 settimane, i sintomi osservati più comunemente (scala di valutazione di irritazione cutanea) con rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati eritema molto lieve (21,8%), lieve (12,5%) o moderato (6,5%) o prurito molto lieve (11,9%), lieve (7,3%) o moderato (5,0%). I sintomi gravi osservati più comunemente con rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati prurito (1,7%) ed eritema (1,1%). La maggior parte delle reazioni cutanee erano limitate al sito di applicazione ed hanno portato alla sospensione della terapia solo nel 2,4% dei pazienti nel gruppo rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici.

In uno studio clinico controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane, casi di irritazione cutanea sono stati catturati come reazioni avverse riportate dal paziente o dalla persona che assiste abitualmente il paziente. Gli eventi da irritazione cutanea più frequentemente segnalati durante il primo periodo in doppio cieco di 24 settimane con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici e rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono state rispettivamente eritema al sito di applicazione (5,7% vs 4,6%) e prurito al sito di applicazione (3,6% vs 2,8%). Le percentuali sono

diminuite nel tempo (>24 settimane) sia nel gruppo trattato con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici sia in quello trattato con 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici: eritema al sito di applicazione (0,8% vs 1,6%) e prurito al sito di applicazione (0,4% vs 1,2%) rispettivamente. Il prurito al sito di applicazione ha portato all'interruzione del trattamento nel 1,1% dei pazienti di entrambi i gruppi durante la fase di trattamento in doppio cieco di 48 settimane complessive. Le reazioni al sito di applicazione sono state per lo più di intensità da lieve a moderata e sono state classificate gravi in meno del 2% dei pazienti.

Non si può effettuare un confronto diretto della frequenza di eventi da irritazione cutanea segnalati in ciascuno di questi studi a causa dei differenti metodi utilizzati per la raccolta dei dati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale con rivastigmina per via orale sono stati asintomatici e senza segni clinici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito e diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare anche episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg di rivastigmina per via orale; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore. Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di sovradosaggio con rivastigmina cerotti transdermici in seguito ad errori di utilizzo/dosaggio (applicazione di più cerotti contemporaneamente). I sintomi tipici riportati in questi casi sono simili a quelli osservati nel sovradosaggio associato alle formulazioni orali di rivastigmina.

Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 3,4 ore e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di togliere immediatamente tutti i cerotti transdermici di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e di non applicarne altri nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altre reazioni avverse, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via endovenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalitici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente

che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) nel liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE nel liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina somministrata per via orale è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrati due volte al giorno, corrispondenti alla massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina per via orale l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale è risultata simile all'inibizione dell'attività dell'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

L'efficacia di rivastigmina cerotti transdermici nei pazienti con demenza di Alzheimer è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane controllato vs. placebo e nella sua fase di estensione in aperto e in uno studio comparativo in doppio cieco della durata di 48 settimane.

Studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane

I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. placebo avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 20. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso di strumenti di valutazione indipendenti e dominio-specifici, utilizzati ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento di 24 settimane. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico, compresi anche di quanto riferito dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di eseguire faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro). I risultati delle 24 settimane per i tre strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2

	Rivastigmina cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmina capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Media Basale \pm DS	27,0 \pm 10,3	27,9 \pm 9,4	28,6 \pm 9,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana \pm DS	-0,6 \pm 6,4	-0,6 \pm 6,2	1,0 \pm 6,8
P verso placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Punteggio medio \pm DS	3,9 \pm 1,20	3,9 \pm 1,25	4,2 \pm 1,26
P verso placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media Basale \pm DS	50,1 \pm 16,3	49,3 \pm 15,8	49,2 \pm 16,0
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana \pm DS	-0,1 \pm 9,1	-0,5 \pm 9,5	-2,3 \pm 9,4
P verso placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ verso placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il Paese come fattori e la valutazione basale come

covariata. Un cambiamento negativo dell'ADAS-Cog indica miglioramento. Un cambiamento positivo dell'ADCS-ADL indica miglioramento.

² In base al test CMH (test di van Elteren) suddiviso per Paese. Un punteggio ADCS-CGIC <4 indica miglioramento.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa ricavati dallo studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane sono indicati nella Tabella 3. Un miglioramento clinicamente significativo era stato definito a priori come un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, nessun peggioramento della ADCS-CGIC e nessun peggioramento della ADCS-ADL.

Tabella 3

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)		
	Rivastigmina cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmina capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
Miglioramento di almeno 4 punti dell'ADAS-Cog senza peggioramento dell'ADCS-CGIC e dell'ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
P verso placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 verso placebo

Come suggerito da modelli a compartimenti, i cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore hanno mostrato un'esposizione simile a quella fornita da una dose orale di 12 mg/die.

Studio controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane

I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. farmaco attivo avevano al basale un punteggio iniziale al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. Lo studio è stato disegnato per confrontare l'efficacia del cerotto transdermico da 13,3 mg/24 ore con il cerotto transdermico da 9,5 mg/24 ore durante la fase in doppio cieco di 48 settimane in pazienti con malattia di Alzheimer che hanno dimostrato un declino funzionale e cognitivo dopo una fase iniziale di 24-48 settimane di trattamento in aperto alla dose di mantenimento di 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico. Il declino funzionale è stato valutato dallo sperimentatore e il declino cognitivo è stato definito come diminuzione del punteggio al MMSE > 2 punti rispetto alla visita precedente o come diminuzione > 3 punti rispetto al basale. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso della ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva) e della ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) che valutano le attività strumentali che comprendono: la gestione del denaro, la preparazione dei pasti, la capacità di fare acquisti, di orientarsi nell'ambiente circostante e di essere lasciato solo. I risultati delle 48 settimane per i due strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4

Popolazione/Visita		Rivastigmina 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmina 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmina 13,3 mg/24 h		Rivastigmina 9,5 mg/24 h	
		n	Media	n	Media	DLS M	95% IC	p	
ADAS-Cog									
LOCF	Basale	264	34,4	268	34,9				
	Doppio cieco- Valore	264	38,5	268	39,7				

settimana 48								
Variazione		264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Basale	265	27,5	271	25,8			
	Settimana 48	Valore	265	23,1	271	19,6		
		Variazione	265	-4,4	271	-6,2	2.2	(0,8, 3,6) 0,002*

IC – intervallo di confidenza.

DLSM – difference in least square means.

LOCF – Last Observation Carried Forward.

Punteggi ADAS-cog: Una differenza negativa nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Rivastigmina 13,3 mg/24 h rispetto a Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

Punteggi ADCS-IADL: Una differenza positiva nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Rivastigmina 13,3 mg/24 h rispetto a Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

N è il numero dei pazienti con una valutazione al basale (ultima valutazione nella fase iniziale in aperto) e con almeno una valutazione successiva al basale (per LOCF).

I valori di DLSM, 95% IC, e p si basano sul modello ANCOVA (analisi della covarianza) aggiustato per il paese e il punteggio basale dell'ADAS-cog.

* p<0,05

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici è lento. Dopo la prima applicazione, si osservano concentrazioni plasmatiche rilevabili dopo un arco di tempo di 0,5-1 ora. Dopo 10-16 ore si raggiunge il C_{max} . Dopo il picco, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono lentamente per il rimanente periodo di applicazione di 24 ore. Con applicazioni multiple (come avviene allo *steady state*), dopo che il precedente cerotto transdermico è stato sostituito da uno nuovo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono dapprima lentamente per circa 40 minuti in media, fino a quando l'assorbimento dal cerotto transdermico appena applicato diventa più veloce dell'eliminazione ed i livelli plasmatici iniziano nuovamente ad aumentare fino a raggiungere un nuovo picco all'8^a ora circa. Allo *steady state*, i livelli di valle sono il 50% circa dei livelli di picco, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale, a seguito della quale le concentrazioni scendono praticamente a zero nell'intervallo tra le dosi. Sebbene in modo meno pronunciato che con la formulazione orale, l'esposizione alla rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta in maniera sovraproportionale di un fattore di 2,6 e 4,9 passando da 4,6 mg/24 ore a 9,5 mg/24 ore e a 13,3 mg/24 ore rispettivamente. L'indice di fluttuazione (IF), una misura della differenza relativa tra le concentrazioni al picco e a valle ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), è risultata di 0,58 per rivastigmina 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici, 0,77 per rivastigmina 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici e 0,72 per rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici, dimostrando così una fluttuazione molto minore tra le concentrazioni al picco e a valle rispetto a quella ottenuta con la formulazione orale (IF = 3,96 (6 mg/die) e 4,15 (12 mg/die)).

La dose di rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici nelle 24 ore (mg/24 ore) non può essere direttamente equiparata alla quantità (mg) di rivastigmina contenuta in una capsula per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche prodotte nelle 24 ore.

La variabilità tra soggetti per i parametri farmacocinetici della rivastigmina in dose singola (normalizzata per dose/kg di peso corporeo) è risultata del 43% (C_{max}) e del 49% (AUC_{0-24h}) in seguito alla somministrazione transdermica, in confronto rispettivamente al 74% e al 103% della forma orale.

La variabilità tra-pazienti in uno studio allo *steady-state* nella demenza di Alzheimer è stata al massimo del 45% (C_{max}) e del 43% (AUC_{0-24h}) in seguito all'applicazione del cerotto transdermico, e del 71% e 73%, rispettivamente in seguito a somministrazione orale.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer è stata osservata una relazione tra l'esposizione al principio attivo allo *steady state* (rivastigmina e metabolita NAP226-90) ed il peso corporeo. Le concentrazioni di rivastigmina allo *steady state* in un paziente con peso corporeo di 35 kg sarebbero circa doppie se confrontate con quelle di un paziente con peso corporeo di 65 kg, mentre per un paziente con peso corporeo di 100 kg le concentrazioni sarebbero pressappoco dimezzate. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione al principio attivo suggerisce, nella fase di titolazione, una speciale attenzione per i pazienti con peso corporeo molto basso (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione (AUC_{∞}) alla rivastigmina (e al metabolita NAP226-90) è risultata superiore quando il cerotto transdermico veniva applicato alla parte superiore della schiena, del torace o del braccio e del 20-30% circa inferiore quando veniva applicato all'addome o alla coscia.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer non è stato osservato un rilevante accumulo di rivastigmina o del metabolita NAP226-90 nel plasma, ad eccezione del fatto che i livelli plasmatici del secondo giorno di trattamento con i cerotti transdermici sono risultati superiori a quelli del primo.

Distribuzione

La rivastigmina si lega debolmente alle proteine plasmatiche (circa il 40%). Essa attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso con un'apparente emivita di eliminazione plasmatica di circa 3,4 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico. L'eliminazione è risultata limitata dalla velocità di assorbimento (cinetica flip-flop), fatto che spiega un $t_{1/2}$ più lungo (3,4 ore) in seguito alla somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale o intravenosa (da 1,4 a 1,7 ore). Il metabolismo porta al metabolita NAP226-90, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. *In vitro*, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi *in vitro* e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione endovenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione endovenosa di 2,7 mg, coerentemente alla farmacocinetica non lineare, sovraproporzionale della rivastigmina, causata dalla saturazione della sua eliminazione.

Il rapporto delle AUC_{∞} metabolita-farmaco è risultato circa 0,7 dopo somministrazione transdermica, rispetto a 3,5 dopo somministrazione orale, rivelando che la quota di metabolizzazione è molto minore in seguito a somministrazione transdermica, rispetto a quella orale. In seguito all'applicazione di un cerotto transdermico si forma meno NAP226-90, probabilmente a causa della mancanza di metabolismo presistemico (primo passaggio epatico), contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale.

Eliminazione

Tracce di rivastigmina immodificata sono state rilevate nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione dopo somministrazione transdermica. Dopo la somministrazione di ^{14}C -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto con le feci.

Popolazione anziana

L'età non influenza l'esposizione alla rivastigmina nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina cerotti transdermici.

Compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi con rivastigmina cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} della rivastigmina sono risultati del 60% circa più elevati e i valori di AUC più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Danno renale

Non sono stati condotti studi con rivastigmina cerotti transdermici in soggetti con danno renale. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono risultati più di due volte superiori nei pazienti Alzheimer con danno renale moderato rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in pazienti Alzheimer con danno renale grave non hanno subito variazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute per via orale e topica condotti su ratti, topi, conigli, cani e cavie hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati, la somministrazione orale e topica negli studi sugli animali è stata limitata.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani ad una dose superiore di 10^4 volte la dose prevista per la somministrazione in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi per via orale e topica nei topi e negli studi per via orale nei ratti alla dose massima tollerata. L'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti è stata approssimativamente equivalente all'esposizione nell'uomo con le massime dosi di rivastigmina capsule e cerotti transdermici.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in femmine di ratto e coniglio gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Non sono stati eseguiti specifici studi dermatologici in animali gravidi.

I cerotti transdermici di rivastigmina non sono risultati fototossici. In alcuni altri studi di tossicità dermica è stato osservato un lieve effetto irritante sulla cute degli animali da laboratorio, compresi i controlli. Ciò può indicare una potenziale induzione di lieve eritema nei pazienti, causata da rivastigmina cerotti transdermici. La rivastigmina, somministrata negli occhi di conigli nel corso di studi di irritazione oculare primaria, ha provocato arrossamento ed edema congiuntivali, opacità corneali e miopia che persistevano per 7 giorni. Pertanto, il paziente e la persona che assiste abitualmente al paziente devono evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Film di rivestimento:

- Poliестere e etile vinile acetato

Matrice adesiva contenente il principio attivo:

- Adesivo copolimero-acrilato
- Isopropile miristato

Pellicola protettiva

- Poliestere

6.2 Incompatibilità

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non applicare creme, lozioni o polveri sull'area cutanea dove sarà applicato il medicinale.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine termosaldate composta da carta/alluminio/laminato acrilonitrile-copolimero metacrilato. Una bustina contiene una cerotto transdermico.

Disponibile in confezioni contenenti 7, 30, 60 e 90 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo essere stati usati, i cerotti transdermici devono essere piegati a metà con le parti adesive all'interno, messi nella bustina originale ed eliminati in modo sicuro e fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Tutti i cerotti transdermici usati o inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o riportati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL
RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Enestia
Klöknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale se il medicinale è inserito nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURL) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi richiesti di farmacovigilanza descritti nel RMP concordato presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio viene modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione di un PSUR e dell'aggiornamento di un RMP coincidono, questi possono essere presentati insieme.

• **Misure aggiuntive per la minimizzazione del rischio**

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio, dopo aver discusso e concordato con le autorità competenti in ciascun Stato membro dove Rivastigmina 3M Health Care Ltd. è commercializzato, deve assicurare, al momento del lancio sul mercato e dopo il lancio del cerotto transdermico, che a tutti i medici che intendono prescrivere Rivastigmina 3M Health Care Ltd. sia fornito un materiale informativo contenente i seguenti elementi:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Promemoria per il paziente
- Istruzioni per fornire il promemoria per il paziente ai pazienti e a chi si prende cura di loro

Il promemoria per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.
- Solo un cerotto al giorno.
- Non tagliare il cerotto a pezzi.
- Premere con decisione il cerotto con il palmo della mano per almeno 30 secondi.
- Come usare il promemoria per il paziente per registrare l'applicazione e la rimozione del cerotto.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 h cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 4.15 cm² contiene 7.17 mg di rivastigmina e rilascia 4,6 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche poliestere, etile vinile acetato, adesivo acrilato copolimerico e isopropile miristato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 cerotti transdermici
30 cerotti transdermici
60 cerotti transdermici
90 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 h

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 h cerotto transdermico
rivastigmina
Usa transdermico

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 cerotto transdermico per bustina

6. ALTRO

Applicare un cerotto al giorno. Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 h cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 8.3 cm² contiene 14.33 mg di rivastigmina e rilascia 9.5 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche poliestere, etile vinile acetato, adesivo acrilato copolimero e isopropile miristato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 cerotti transdermici
30 cerotti transdermici
60 cerotti transdermici
90 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò transdermico.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 h

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 h cerotto transdermico
rivastigmina
Usa transdermico

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUMI O UNITÀ

1 cerotto transdermico per bustina

6. ALTRO

Applicare un cerotto al giorno. Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore cerotto
transdermico
rivastigmina

Medicinale equivalente

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
3. Come usare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e a che cosa serve

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. contiene il principio attivo rivastigmina.

Rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori delle colinesterasi. Nei pazienti con demenza di Alzheimer, alcune cellule del cervello muoiono, determinando bassi livelli di acetilcolina (una sostanza che permette alle cellule nervose di comunicare tra loro). Rivastigmina agisce bloccando gli enzimi che decompongono l'acetilcolina: acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi Rivastigmina 3M Health Care Ltd. fa aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, migliorando i sintomi della malattia di Alzheimer.

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderato, un disturbo progressivo del sistema nervoso centrale che gradualmente interessa la memoria, la capacità di apprendimento e il comportamento.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Non usi Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- se è allergico a rivastigmina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha già avuto una reazione allergica a medicinali di tipo simile (derivati del carbammato).
- se usando il cerotto ha avuto una reazione cutanea che si estendeva oltre la zona in cui era stato applicato il cerotto, se ha avuto una reazione locale più intensa (come vescicole, aumento dell'infiammazione cutanea, gonfiore) che non migliorava nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non applichi Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.:

- se ha oppure ha già avuto un' irregolarità del battito cardiaco.
- se ha oppure ha già avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha già avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha già avuto convulsioni.
- se ha oppure ha già avuto asma o un grave disturbo respiratorio.
- se soffre di tremori.
- se ha un basso peso corporeo.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).
- se ha alterazioni della funzionalità del fegato.

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha applicato un cerotto per parecchi giorni, consulti il medico prima di applicare quello successivo.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. può interferire con i medicinali anticolinergici tra cui i medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco (es. dicitolmina), per il trattamento del morbo di Parkinson (es. amantadina) o per prevenire il mal di moto (es. difenidramina, scopolamina o meclizina).

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici, informi il medico, poiché essi possono far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza, i benefici dell'uso di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici devono essere valutati in confronto ai possibili effetti sul nascituro. Rivastigmina 3M Health Care Ltd. non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Non deve allattare durante il trattamento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici può causare svenimenti o grave confusione. Se si sente svenire o si sente confuso, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

3. Come usare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Usi Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici seguendo sempre esattamente quanto

riportato in questo foglio e le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

IMPORTANTE:

- **Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.**
- **Solo un cerotto al giorno.**
- **Non tagliare il cerotto a pezzi.**
- **Premere con decisione il cerotto con il palmo della mano per almeno 30 secondi.**

Come iniziare il trattamento

Il medico le dirà quale Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico è più adatto a lei.

- Il trattamento inizia generalmente con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore.
- Il normale dosaggio giornaliero raccomandato è Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore. Se ben tollerato, il medico può prendere in considerazione la possibilità di aumentare la dose a 13,3 mg/24 ore (questo dosaggio alto non è attualmente disponibile da 3M Health Care Ltd. ma può essere disponibile da parte di altri titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio).
- Applichi un solo Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto alla volta e sostituisca il cerotto con uno nuovo ogni 24 ore.

Durante il trattamento il medico potrà variare la dose per adeguarla alle sue necessità individuali.

Se non ha applicato un cerotto per tre giorni, non applichi il successivo prima di aver consultato il medico. Si può riprendere il trattamento con i cerotti transdermici alla stessa dose se la terapia non è stata interrotta per più di 3 giorni; in alternativa il medico le farà iniziare nuovamente il trattamento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore.

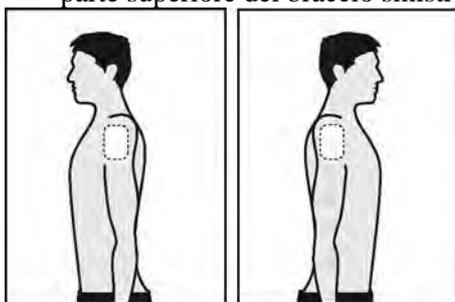
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. può essere usata contemporaneamente all'assunzione di cibi, bevande e alcolici.

Dove applicare Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico

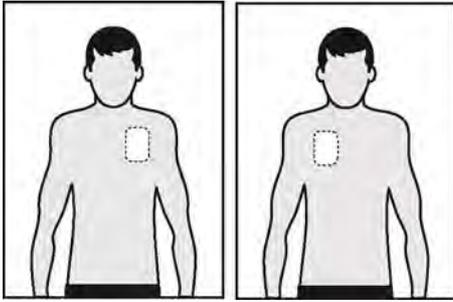
- Prima di applicare un cerotto, si assicuri che la pelle sia pulita, asciutta e priva di peli, priva di polveri, oli, idratanti o lozioni che possono impedire al cerotto di aderire correttamente alla pelle, che deve essere senza tagli, eruzioni cutanee e/o irritazioni.
- **Rimuovere attentamente qualsiasi cerotto prima di applicarne uno nuovo.** Avere più cerotti sulla pelle potrebbe esporla ad un'eccessiva quantità di medicinale che potrebbe essere potenzialmente pericolosa.
- Applicare **UN SOLO** cerotto al giorno su **UNA SOLA** delle possibili sedi evidenziate nelle figure di seguito.

Ogni 24 ore togliere il cerotto precedente prima di metterne UNO nuovo su UNA SOLA delle seguenti possibili sedi.

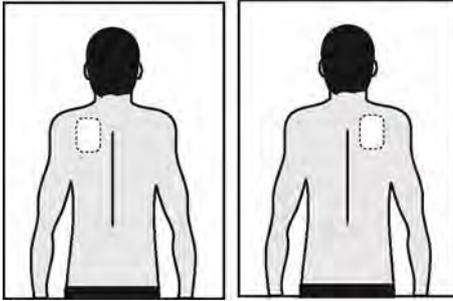
- parte superiore del braccio sinistro o parte superiore del braccio destro



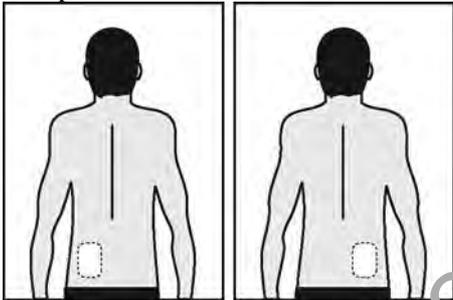
- parte superiore sinistra del torace o parte superiore destra del torace (**evitare il seno**)



- parte superiore sinistra della schiena o parte superiore destra della schiena



- parte inferiore sinistra della schiena o parte inferiore destra della schiena



Quando si cambia il cerotto, si deve togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo ogni volta in un punto diverso (per esempio, sulla parte destra del corpo un giorno e sulla parte sinistra il giorno successivo, sulla parte superiore del corpo un giorno e sulla parte inferiore il giorno successivo). Non applicare per la seconda volta un nuovo cerotto nello stesso punto prima che siano trascorsi 14 giorni.

Come applicare Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico

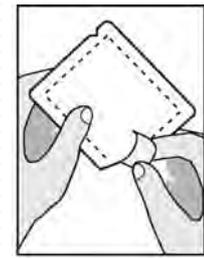
I cerotti di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. sono da trasparenti a traslucidi, di materiale plastico che si attacca alla pelle. Ogni cerotto è sigillato in una bustina che lo protegge fino al momento di utilizzarlo. Non aprire la bustina od asportare il cerotto fino al momento appena precedente l'applicazione

Togliere con attenzione il cerotto già presente prima di applicarne uno nuovo.

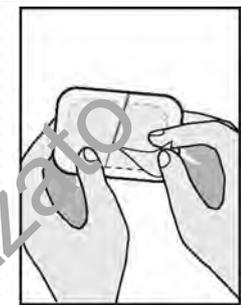
Per i pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta e per i pazienti che riprendono il trattamento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. dopo un'interruzione, si prega di partire dalle istruzioni riportate sotto accanto alla seconda immagine.



- Ogni cerotto è sigillato nella sua bustina protettiva. Deve aprire la bustina solo quando è pronto per applicare il cerotto. Strappare la bustina per aprirla dove indicato ed estrarre il cerotto dalla bustina. La bustina può essere aperta su due lati.



- Una lamina protettiva copre il lato adesivo del cerotto. Staccare un lato della lamina protettiva e non toccare con le dita la parte adesiva del cerotto.



- Appoggiare il lato adesivo del cerotto sulla parte superiore o inferiore della schiena, sulla parte superiore del braccio o sul torace, quindi rimuovere il secondo lato della lamina protettiva.



- Premere con decisione il cerotto con il palmo della mano per almeno 30 secondi, assicurandosi che i margini aderiscano bene.

Se le è d'aiuto può scrivere sul cerotto, per esempio, il giorno della settimana con una penna a sfera sottile.



Il cerotto deve essere portato continuamente, fino al momento di sostituirlo con uno nuovo. Se lo desidera, applicando un nuovo cerotto può provare punti diversi, per trovare quelli che sono più confortevoli per lei e dove gli abiti non sfregino contro il cerotto.

Come togliere Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico

Sollevare delicatamente un angolo del cerotto per rimuoverlo lentamente dalla pelle. Qualora rimanessero residui di adesivo sulla pelle, bagnare abbondantemente ma delicatamente la zona con acqua tiepida e con un sapone delicato, oppure utilizzare un olio per bambini per rimuoverli. L'alcool

o altri solventi (per rimuovere lo smalto delle unghie o altri tipi) non devono essere utilizzati.

Dopo aver tolto il cerotto, lavare le mani con acqua e sapone. In caso di contatto con gli occhi o se gli occhi si arrossano dopo aver maneggiato il cerotto, sciacquare immediatamente con abbondante acqua e consultare un medico se i sintomi non diminuiscono.

Si può applicare Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico facendo il bagno, nuotando, o prendendo il sole?

- Il bagno, il nuoto o la doccia non dovrebbero interferire con il cerotto. Assicurarsi che il cerotto non si stacchi durante queste attività.
- Non esporre il cerotto a fonti esterne di calore (es. luce solare eccessiva, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.

Cosa fare se un cerotto si stacca

Se un cerotto si stacca, applicarne uno nuovo per il resto della giornata, quindi sostituire il cerotto il giorno successivo al solito orario.

Quando e per quanto tempo applicare Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotto transdermico

- Per trarre vantaggio dal trattamento, ogni giorno deve applicare un nuovo cerotto, preferibilmente alla stessa ora.
- Applichi un solo cerotto per volta e lo sostituisca con uno nuovo dopo 24 ore.

Se usa più Rivastigmina 3M Health Care Ltd. di quanto deve

Se per errore applica più di un cerotto, tolga tutti i cerotti dalla pelle e informi il medico di aver applicato per errore più di un cerotto. Potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. hanno manifestato sensazione di star male (nausea), stavo male (vomito), diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di usare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Se si accorge di aver dimenticato di applicare un cerotto, ne applichi immediatamente uno. Può applicare il cerotto successivo il giorno seguente all'orario previsto. Non applichi due cerotti per compensare quello dimenticato.

Se interrompe il trattamento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Se interrompe il trattamento con il cerotto informi il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cerotti transdermici può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il corpo si abitua al medicinale.

Tolga il cerotto e informi immediatamente il medico se si accorge di qualcuno dei seguenti effetti indesiderati che potrebbe diventare grave:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Perdita di appetito
- Sensazione di capogiri

- Sensazione di agitazione o di sonnolenza
- Incontinenza urinaria (incapacità a trattenere adeguatamente l'urina)

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Disturbi del battito cardiaco come ad esempio battito cardiaco lento
- Vedere cose che non ci sono realmente (allucinazioni)
- Ulcera allo stomaco
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Iperattività (elevato livello di attività, irrequietezza)
- Aggressività

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Cadute

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Rigidità alle braccia o alle gambe
- Tremori alle mani

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche al sito di applicazione del cerotto, come vescicole o pelle infiammata
- I sintomi della malattia di Parkinson peggiorano – come ad esempio tremore, rigidità e camminare trascinando i piedi
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- Battito cardiaco veloce o irregolare
- Pressione alta
- Crisi epilettiche (convulsioni)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Modifiche nei valori dei test che indicano come funziona il suo fegato
- Sensazione di irrequietezza

Tolga il cerotto e informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti sopra.

Altri effetti indesiderati osservati con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. capsule o soluzione orale e che possono manifestarsi con il cerotto:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Eccessiva sudorazione
- Perdita di appetito
- Sensazione di irrequietezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione
- Aumento della sudorazione

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Battito cardiaco irregolare (es. battito cardiaco veloce)
- Disturbi del sonno
- Cadute accidentali

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Crisi epilettiche (convulsioni)
- Ulcera all'intestino
- Dolore al petto – questo può essere causato da spasmo cardiaco

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Pressione sanguigna alta
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- Sanguinamento dell'intestino – si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- In alcune persone che hanno avuto forte vomito si è verificata rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla bustina dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce
- Non usi il cerotto se è danneggiato o se mostra segni di manomissione.
- Dopo aver tolto un cerotto, piegarlo a metà con i lati adesivi all'interno e premerli insieme. Rimettere il cerotto utilizzato nella sua bustina originale e buttarlo in modo tale che i bambini non possano toccarlo. Non toccarsi gli occhi con le dita e lavarsi le mani con acqua e sapone dopo aver tolto il cerotto. Se il suo comune incenerisce i rifiuti domestici, può gettare il cerotto con i rifiuti domestici. In alternativa, riportare i cerotti usati in farmacia, preferibilmente nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- Il principio attivo è rivastigmina.
 - Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici: Ogni cerotto da 4,15 cm² rilascia 4,6 mg di rivastigmina in 24 ore e contiene 7,17 mg di rivastigmina.
 - Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici: Ogni cerotto da 8,3 cm² rilascia 9,5 mg di rivastigmina in 24 ore e contiene 14,33 mg di rivastigmina.
- Gli altri componenti sono poliestere, etile vinile acetato, adesivo acrilato copolimero e isopropile miristato

Descrizione dell'aspetto di Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e contenuto della confezione

I cerotti transdermici sono rettangolari con angoli arrotondati, approssimativamente di 2,5 cm per 1.8 cm (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 h cerotti transdermici) e di 3,5 cm per 2.6 cm (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h cerotti transdermici).

Ciascun cerotto è costituito da 3 strati: un film di rivestimento, uno strato adesivo contenente il principio attivo e una pellicola protettiva trasparente.

Il film di rivestimento è da trasparente a traslucido, marcato con “R5” (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 h cerotti transdermici) o “R10” cm (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h cerotti transdermici).

Ogni cerotto transdermico è sigillato in una bustina. I cerotti sono disponibili in confezioni contenenti 7, 30, 60 o 90 bustine. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato