

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIŲ SANTRAUKA**

*Vaistinis preparatas neberegistruotas*

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Iš vieno transderminio pleistro per 24 valandas atpalaiduojama 4,6 mg rivastigmino. Kiekviename 4,15 cm<sup>2</sup> transderminiame pleistre yra 7,17 mg rivastigmino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Transderminis pleistras

Stačiakampio formos 2,5 cm x 1,8 cm su užapvalintais kampais pleistras. Kiekvienas pleistras sudarytas iš nuimamo, skaidraus, lengvai nuplėšiamo dangalo, veikliojo sluoksnio su vaistu lipnioje matricijoje ir apsauginio sluoksnio. Apsauginis sluoksnis yra skaidrus arba pusškaidris, paženklintas besikartojančiu „R5“ simboliu.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali paskirti ir prižiūrėti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga turi būti diagnozuojama remiantis dabartinėmis metodikomis. Kaip ir kitais demencija sergančių pacientų gydymo atvejais, gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra pacientą globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas, ir stebėti jo poveikį.

#### Dozavimas

<b>Transderminiai pleistrai</b>	<b>Rivastigmino <i>in vivo</i> atpalaidavimo greitis per 24 val.</b>
Rivastigmino 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmino 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmino 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

\* Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transderminio pleistro rinkodaros teisė šiuo metu dar nesuteikta, tačiau šio stiprumo vaistinis preparatas gali būti tiekiamas kitų rinkodaros teisės turėtojų.

#### Pradinė dozė

Gydymą pradėti nuo 4,6 mg/24 h.

### Palaikomoji dozė

Po mažiausiai keturių gydymo savaitių ir jei ši dozė gerai toleruojama, 4,6 mg/24 h dozė gydytojo nurodymu reikėtų didinti ir skirti 9,5 mg/24 h, tai rekomenduojama veiksminga dozė, kurią galima vartoti tol, kol stebimas geras gydomasis poveikis.

### Dozės didinimas

Rekomenduojama veiksminga paros dozė, kurią galima vartoti tol, kol stebimas geras gydomasis poveikis, yra 9,5 mg/24 h. Jei vaistas gerai toleruojamas ir tik po mažiausiai šešių mėnesių gydymo 9,5 mg/24 h doze, gydantis gydytojas gali padidinti dozę iki 13,3 mg/24 h tiems pacientams, kuriems nustatytas reikšmingas kognityvinių funkcijų pablogėjimas (pvz., sumažėjęs MMSE skalės įvertinimas) ir (arba) funkcinis nuosmukis (remiantis gydytojo sprendimu) vartojant rekomenduojamą veiksmingą paros dozę 9,5 mg/24 h (žr. 5.1 skyrių).

Reikia reguliariai vertinti klinikinę rivastigmino naudą. Taip pat reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą, jei optimali dozė daugiau nesukelia terapinio poveikio.

Jei pasireiškia nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų, gydymą reikia laikinai nutraukti ir vėl atnaujinti, kai šios reakcijos praeina. Jei gydymas nebuvo nutrauktas ilgiau kaip tris dienas, jį galima atnaujinti tokia pačia transderminio pleistro doze. Kitokiu atveju gydymą vėl reikia pradėti nuo 4,6 mg/24 h.

### Gydymo kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu keitimas į transderminius pleistus

Remiantis panašia geriamojo ir transderminio rivastigmino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių), rivastigmino kapsulių ar geriamojo tirpalo vartojusiems pacientams gydymą Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminius pleistus galima keisti tokiu būdu:

- 3 mg geriamojo rivastigmino paros dozę vartojusiems pacientams galima skirti 4,6 mg/24 h transderminius pleistus;
- 6 mg geriamojo rivastigmino paros dozę vartojusiems pacientams galima skirti 4,6 mg/24 h transderminius pleistus;
- stabilią 9 mg geriamojo rivastigmino paros dozę, jei ją gerai toleravo, vartojusiems pacientams galima skirti 9,5 mg/24 h transderminius pleistus; jei 9 mg geriamojo rivastigmino paros dozė nebuvo stabili ar nebuvo gerai toleruojama, rekomenduojama skirti 4,6 mg/24 h transderminius pleistus;
- 12 mg geriamojo rivastigmino paros dozę vartojusiems pacientams galima skirti 9,5 mg/24 h transderminius pleistus.

Paskyrus 4,6 mg/24 h transderminius pleistus ir jei po mažiausiai keturių gydymo savaitių jie gerai toleruojami, 4,6 mg/24 h dozę reikia didinti iki 9,5 mg/24 h, kuri yra rekomenduojama veiksminga dozė.

Pirmąjį transderminį pleistrą rekomenduojama priklijuoti kitą dieną po paskutiniosios geriamosios dozės pavartojimo.

### Ypatingos pacientų populiacijos

- Vaikų populiacija: Rivastigmine 3M Health Care Ltd. nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.
- Pacientai, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg: didesnę nei 9,5 mg/24 h rekomenduojamą veiksmingą dozę ypatingai atsargiai skirti pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg (žr. 4.4 skyrių). Jiems gali pasireikšti daugiau nepageidaujamų reakcijų ir gali dažniau reikėti dėl jų nutraukti vaisto vartojimą.
- Kepenų veiklos sutrikimas: pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, kaip nustatyta per burną vartojamoms farmacinėms formoms, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų. Pacientams su sunkiu kepenų veiklos sutrikimu tyrimų neatlikta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

- Inkstų veiklos sutrikimas: pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, kaip nustatyta per burną vartojamoms farmacinėms formoms, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### Vartojimo metodas

Transderminį pleistrą vieną kartą per parą reikia klijuoti ant švarios, sausos, nepažeistos viršutinės ar apatinės nugaros dalies, žasto ar krūtinės odos, kur nėra plaukų ir kur negalėtų trinti ankšti drabužiai. Nerekomenduojama transderminio pleistro klijuoti ant šlaunies ar pilvo, kadangi priklijavus šiose kūno vietose stebėtas sumažėjęs rivastigmino biologinis prieinamumas.

Transderminio pleistro negalima klijuoti ant paraudusios, sudirgintos ar pažeistos odos. Norint sumažinti galimą odos sudirginimo pavojų, 14 dienų reikia vengti transderminį pleistrą klijuoti toje pačioje vietoje.

#### **Pacientams ir jų slaugytojams turi būti paaiškintos svarbios skyrimo instrukcijos:**

- Pašalinkite praeitos dienos pleistrą kiekvieną kartą prieš klijuojant naują pleistrą (žr. 4.9 skyrių).
- Kas 24 valandas pleistras turi būti pakeistas nauju. Vienu metu gali būti priklijuotas tik vienas pleistras (žr. 4.9 skyrių).
- Tvirtai bent 30 sekundžių prispauskite delnu pleistrą, kad jo kraštinė gerai prisiklijuotų.
- Jei pleistras nukrenta, galima priklijuoti naują likusiai dienos likusiai, tuomet, kitą dieną, naujas pleistras turi būti priklijuotas kaip visada tuo pačiu metu.
- Pleistrą galima vartoti įprastinėmis aplinkybėmis, taip pat prausiantis ar esant karštam oru.
- Pleistras negali būti ilgai veikiamas jokių išorinių karšto šaltinių (t.y., intensyvios saulės, saunos, soliariumo).
- Pleisto negalima karpyti dalimis.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems yra nustatytas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai rivastigminui, kitiems karbamato dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau buvusi į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja, ypač dozės keitimo metu. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip tris dienas, jį reikia atnaujinti skiriant 4,6 mg/24 h dozę.

#### Neįkainamas vaistinio preparato vartojimas ir dozavimo klaidos sukeliančios perdozavimą

Neįkainamas vaistinio preparato vartojimas ir rivastigmino transderminio pleistro dozavimo klaidos gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas; kai kuriais atvejais gali reikėti hospitalizuoti ir, retai, gali būti mirties atvejų (žr. 4.9 skyrių). Dauguma vaistinio preparato vartojimo ir dozavimo klaidų atsiranda, kai nepašalinus seno pleistro, uždedamas naujas, arba kai tuo pačiu metu naudojami keli pleistrai. Pacientams ir jų slaugytojams turi būti paaiškintos Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminio pleistro svarbios skyrimo instrukcijos (žr. 4.2 skyrių).

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklauso nuo vaisto dozės, jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaisto dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama efekto, galima skirti intraveninių

skysčių infuzijų, mažinti vaisto dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

#### Kūno svorio mažėjimas

Alzheimerio liga sergantiems ir cholinesterazės inhibitorių (taip pat rivastigmino) vartojantiems pacientams gali mažėti kūno svoris. Gydant Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminiais pleistrais, reikia stebėti pacientų kūno svorį.

#### Kitos nepageidaujamos reakcijos

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminių pleistrų reikia skirti atsargiai:

- pacientams, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių);
- pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė, kadangi rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją (žr. 4.8 skyrių);
- pacientams, linkusiems sirgti šlapimo takų obstrukcija ir traukuliais, kadangi cholinomi netikai gali sukelti arba pabloginti šiuos sutrikimus;
- pacientams, sergantiems astma arba obstrukcine plaučių liga.

#### Vartojimo vietos odos reakcijos

Vartojant rivastigmino pleistrų gali pasireikšti vartojimo vietos odos reakcija, kurios paprastai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo. Pacientams ir jų slaugytojams reikia duoti atitinkamus nurodymus.

Šių reakcijų pasireiškimas pats savaime nerodo organizmo įjautrinimo. Tačiau rivastigmino pleistrų vartojimas gali sukelti alerginį kontaktinį dermatitą.

Alerginį kontaktinį dermatitą reikia įtarti tais atvejais, kai vartojimo vietos reakcija išplinta už pleistro dydžio ribų, kai yra intensyvesnės vietinės reakcijos požymių (pvz., stiprėjanti eritema, edema, papulių ar pūslelių susidarymas) arba kai reakcijos simptomai reikšmingai nepagerėja per 48 valandas nuo pleistro nuėmimo. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija ir kuriems vis dar reikia skirti gydymą rivastigminu, per burną vartojamo vaisto galima skirti tik tuomet, kai patvirtinamas neigiamas alergijos testo rezultatas ir atidžiai stebint paciento būklę. Galimi atvejai, kad vartojant rivastigmino pleistrų organizmui įsijautrinus, kai kurie pacientai negalės vartoti jokių rivastigmino farmacinių formų.

Vaistui patekus į rinką, gauta retų pranešimų apie rivastigmino vartojusiems pacientams (nepriklausomai nuo vaisto vartojimo būdo, t. y., vartojant per burną ar per odą) pasireiškusias išplitusias padidėjusio odos jautrumo reakcijas. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

#### Kiti įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rivastigminas gali pasunkinti arba sukelti ekstrapiramidinius simptomus.

Priklijavus Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą, neliesti pirštais akių (žr. 5.3 skyrių). Rankos turi būti plaunamos su muilu ir vandeniu kiekvieną kartą pašalinus pleistrą. Jeigu naudojant pleistrą palietėte akis ar jei akys paraudo, nedelsiant gausiai plaukite vandeniu ir, jei simptomai neišnyksta, kreipkitės patarimo į specialistą.

Atskiros pacientų grupės:

- Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Tokiems pacientams vaisto dozę reikėtų atidžiai titruoti ir stebėti nepageidaujamas reakcijas (t.y., dėl sustiprėjusio pykinimo ar vėmimo) ir, jei tokios reakcijos pasireiškia, apsvarstyti palaikomosios dozės sumažinimą iki 4,6 mg/24 h;

- Kepenų funkcijos sutrikimas: Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių). Tokiems pacientams reikia apsvarstyti 4,6 mg/24 h transderminio pleistro ir kaip pradinės, ir kaip **maksimalios** dozės skyrimą;
- Inkstų funkcijos sutrikimas: Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų veiklos sutrikimas, gali pasireikšti daugiau nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Tokiems pacientams reikia apsvarstyti 4,6 mg/24 h transderminio pleistro ir kaip pradinės, ir kaip **maksimalios** dozės skyrimą.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių sąveikos tyrimų su Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminiais pleistrais neatlika

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu. Atsargumas rekomenduojamas pasirenkant nuskausminamuosius preparatus. Jei reikia vaisto vartojimas gali būti laikinai nutrauktas arba galimi dozės pakeitimai.

Dėl farmakodinaminių savybių rivastigmino negalima skirti kartu su kitais cholinomimetinėmis medžiagomis. Jis taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų poveikį.

Tiriant sveikus savanorius, geriamojo rivastigmino sąveikos su digoksinu, varfarinu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Geriamasis rivastigminas neveikia varfarino sukėto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant geriamojo rivastigmino kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Rivastigmino vartojant kartu su kitais dažniausiai skiriamais vaistiniais preparatais, tokiais kaip antacidiniais preparatais, antiemetikais, vaistais nuo diabeto, centrinio poveikio vaistais nuo hipertenzijos, beta adrenoblokatoriais, kalcio kanalų blokatoriais, inotropiniais reagentais, vaistais nuo krūtinės anginos, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, estrogenais, analgetikais, benzodiazepiniais ir antihistamininiais preparatais, nepastebėta rivastigmino farmakokinetikos pokyčių ar padidėjusio kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reiškinių pavojaus.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie rivastigmino vartojimą nėštumo metu nėra. Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

##### Vaisingumas

Tiriant žiurkes ir triušius, vaisto poveikio vaisingumui embrionų ir vaisių vystymuisi nenustatyta, išskyrus patelėms toksiškas vaisto dozes.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaisto dozę. Taigi, rivastigminas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai ar

vidutiniškai, todėl demencija sergančių ir rivastigminu gydomų pacientų gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Skiriant rivastigmino transderminį pleistrą dažniausiai pasireiškė vartojimo vietos odos reakcijos (dažnai lengva ar vidutinio stiprumo vartojimo vietos eritema). Kitos dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą ir vėmimą.

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį, naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ); labai reti ( $< 1/10000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 854 Alzheimerio demencija sergantiems pacientams, dalyvavusiems 24-48 savaičių trukmės, randomizuotose, dvigubai akluose, placebo ir aktyviuoju palyginamuoju preparatu kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurių metu buvo skiriama rivastigmino transderminių pleistrų, ir duomenys, gauti vėlesni patekus į rinką.

1 lentelė

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Dažni	Šlapimo takų infekcija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni	Anoreksija, sumažėjęs apetitas
Nedažni	Dehidratacija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nerimas, depresija, deliras, sujaudinimas
Nedažni	Agresija
Dažnis nežinomas	Haliucinacijos, neramumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Galvos skausmas, sinkopė, svaigulys
Nedažni	Psichomotorinis hiperaktyvumas
Labai reti	Ekstrapiramidiniai simptomai
Dažnis nežinomas	Parkinsono ligos pablogėjimas, traukuliai
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Nedažni	Bradikardija
Dažnis nežinomas	Atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas, tachikardija, sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hipertenzija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, dispepsija, pilvo skausmas
Nedažni	Skrandžio opa
Dažnis nežinomas	Pankreatitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hepatitis, padidėję kepenų funkcijos rodikliai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Bėrimas
Dažnis nežinomas	Niežulys, eritema, dilgėlinė, pūslių susidarymas, alerginis dermatitas, išplitusios padidėjusio jautrumo reakcijos
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažni	Šlapimo nelaikymas

### **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai**

Dažni	Vartojimo vietos odos reakcijos (pvz., vartojimo vietos eritema, vartojimo vietos niežulys, vartojimo vietos edema, vartojimo vietos dermatitas, vartojimo vietos sudirginimas), asteninė būklė (pvz., nuovargis, astenija), karščiavimas, sumažėjęs kūno svoris
Reti	Kritimas

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kai anksčiau minėto placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo skiriama didesnė nei 13,3 mg/24 h dozė, šiems pacientams nemiga ir širdies nepakankamumas pasireiškė dažniau nei 13,3 mg/24 h dozę ar placebo vartojusiems pacientams; tai rodytų nepageidaujamų reakcijų dažnio priklausomybę nuo vaisto dozės. Tačiau šių reiškinų rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminių pleistru vartojusiems pacientams nepasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Toliau išvardijamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant rivastigmino kapsulių bei geriamojo tirpalo ir kurių nebuvo stebėta rivastigmino transderminių pleistru klinikinio tyrimų metu: mieguistumas, negalavimas, tremoras, sumišimas, sustiprėjęs prakaitavimas (dažnesnis), dvylikapirštės žarnos opa, krūtinės angina (retos); kraujavimas iš virškinimo trakto (labai retos), kai kuriais stipraus vėmimo atvejais pasireiškė stemplės plyšimas (dažnis nežinomas).

#### Odos sudirginimas

24 savaičių trukmės dvigubai aklų, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu odos reakcijos buvo vertinamos kiekvieno vizito metu, naudojant odos sudirginimo vertinimo skalę, kuri įvertina vartojimo vietos odos eritemos, edemos, pleiskanojimo, įtrūkinio, niežulio ir skausmo (dilgčiojimo ar deginimo pojūčio) laipsnį. Dažniausiai pasireiškė eritema, kuri daugumai pacientų išnykdavo per 24 valandas. 24 savaičių trukmės dvigubai aklų klinikinio tyrimo metu vartojant rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistru, dažniausiai pasireiškę simptomai (vertinant juos pagal odos sudirginimo vertinimo skalę) buvo labai lengva (21,8 %), lengva (12,5 %) ar vidutinio sunkumo (6,5 %) eritema arba labai lengvas (11,9 %), lengvas (7,3 %) ar vidutinio sunkumo (5,0 %) niežulys. Dažniausiai pasireiškę sunkūs simptomai, vartojant rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistru, buvo niežulys (1,7 %) ir eritema (1,1 %). Dauguma odos reakcijų pasireiškė tik vartojimo vietoje, dėl jų tik 2,4 % rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistru vartojusių pacientų nutraukė gydymą.

48 savaičių trukmės veikliuoju preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo renkami duomenys apie odos sudirginimo reakcijas, kurias nurodė pacientai ir jų globėjai. Dažniausiai pasireiškę odos sudirginimo atvejai, nustatyti per pirmąjį 24 savaičių trukmės dvigubai aklų būdu atlikto tyrimo laikotarpį su rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminių pleistru ir rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistru, buvo atitinkamai vartojimo vietos eritema (5,7 % ir 4,6 % atvejų) bei vartojimo vietos niežulys (3,6 % ir 2,8 %). Ilgainiui (>24 savaites) vartojant tiek rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminių pleistru, tiek rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistru, šių nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnis mažėjo ir buvo atitinkamai: vartojimo vietos eritema (0,8 % ir 0,6 %) bei vartojimo vietos niežulys (0,4 % ir 1,2 %). Vertinant bendrąjį 48 savaičių trukmės dvigubai aklų būdu atlikto tyrimo laikotarpį, dėl pasireiškusio vartojimo vietos niežulio tiriamoji preparato vartojimą nutraukė 1,1 % pacientų kiekvienoje tiriamojame grupėje. Vartojimo vietos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo, o kaip sunkios įvertintos mažiau kaip 2 % pacientų.

Tiesiogiai palyginti šių klinikinio tyrimų metu pasireiškusių odos sudirginimo atvejų dažnio negalima, kadangi buvo naudoti skirtingi duomenų rinkimo metodai.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.



## 4.9 Perdozavimas

### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių geriamojo rivastigmino, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau jį vartojo. Kitiems buvo šių simptomų: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, hipertenzija ar haliucinacijos. Dėl vagotoninio cholinesterazės inhibitorių poveikio širdies ritmui gali būti bradikardija ir (arba) alpimas. Vienas pacientas, išgėręs 46 mg rivastigmino, buvo gydomas konservatyviai ir visiškai pasveiko per 24 valandas. Vaistui patekus į rinką pranešta apie rivastigmino transderminių pleistrų perdozavimo atvejus dėl netinkamo jų vartojimo ar dozavimo klaidų (keleto pleistrų klijavimo tuo pačiu metu). Šiais atvejais pasireiškė būdingi simptomai, panašūs į su geriamųjų rivastigmino farmacinių formų perdozavimu susijusius simptomus.

### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 3,4 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama nedelsiant nuimti visus Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminius pleistrus ir kitas 24 valandas neklijuoti transderminio pleistro. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių vaistų. Kitos nepageidaujamos reakcijos prireikęs gydomos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradine 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, pagerinantis cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleisdamas skaidyti sveikų cholinerginių neuronų išskirtą acetilcholiną. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikiniai ir juos laikinai inaktyvuoja. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaisto dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoro per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų po to, kai buvo pasiektas didžiausias į slopinantis poveikis. Sergantiems Alzheimerio liga acetilcholinesterazės aktyvumo slopinimas likvoro priklauso nuo geriamojo rivastigmino dozės, skiriant iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės. Keturiolikai Alzheimerio liga sergančių ir geriamuoju rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoro buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino transderminių pleistrų veiksmingumas Alzheimerio tipo demencija sergantiems pacientams buvo nustatytas 24 savaičių trukmės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo ir jo atviro tęsinio metu ir 48 savaičių trukmės dvigubai aklo palyginamojo tyrimo metu.

#### *24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas tyrimas*

Į šį placebo kontroliuojamą tyrimą įtrauktų pacientų MMSE (Protinės būklės mini tyrimas, angl. Mini-Mental State Examination) įvertintas 10-20 balų. Gydymo veiksmingumas buvo nustatytas atliekant nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus, kurie buvo atliekami periodiškai 24 savaičių gydymo laikotarpiu. Tai buvo ADAS-Cog (Kognityvinė Alzheimerio ligos įvertinimo skalės dalis, angl. Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; pažinimo vertinimas vykdant užduotis),

ADCS-CGIC (Alzheimerio ligos bendradarbiavimo tyrimas – bendrasis gydytojo susidarytas išpūdis apie būklės pokyčius, angl. Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Clinician’s Global Impression of Change; bendrasis išsamus vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir ADCS-ADL (Alzheimerio ligos bendradarbiavimo tyrimas – kasdienės veiklos atlikimas, angl. Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos – asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas) skalės. Visų trijų skalių įvertinimo rezultatai po 24 savaičių apibendrinami 2 lentelėje.

2 lentelė

	<b>Rivastigmino transderminiai pleistrai 9.5 mg/24 h</b>	<b>Rivastigmino kapsulės 12 mg per parą</b>	<b>Placebas</b>
<b>ITT-LOCF populiacija</b>	<b>N = 251</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 282</b>
<b>ADAS-Cog</b>			
Vidutinis pradinis lygmuo ± SN	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Vidutinis pokytis po 24 savaičių ± SN	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	-1,0 ± 6,8
p reikšmė lyginant su placebo	0.005* <sup>1</sup>	0.001* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>			
Vidutinis pradinis lygmuo ± SN	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Vidutinis pokytis po 24 savaičių ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p reikšmė lyginant su placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>			
Vidutinis pradinis lygmuo ± SN	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Vidutinis pokytis po 24 savaičių ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p reikšmė lyginant su placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p≤0.05 lyginant su placebo.

ITT: Intent-To-Treat; atrinkti gydymui pacientai; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui.

<sup>1</sup> Remiantis ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu lygmeniu kaip kovariantiniu. Neigiamas ADAS-Cog pokytis rodo pagerėjimą. Teigiamas ADCS-ADL pokytis rodo pagerėjimą.

<sup>2</sup> Remiantis CMH testu (van Elteren testu), neatsižvelgiant į šalį. ADCS-CGIC skalės įvertinimas <4 balų rodo pagerėjimą.

Duomenys apie kliniškai reikšmingai pagerėjusius pacientus 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pateikiami 3 lentelėje. Kliniškai reikšmingas pagerėjimas iš anksto apibrėžtas kaip mažiausiai 4 balų pagerėjimas ADAS-Cog skalėje, kai nestebima pablogėjimo vertinant pagal ADCS-CGIC ir ADCS-ADL skales.

3 lentelė

	<b>Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%)</b>		
	<b>Rivastigmino transderminiai pleistrai 9.5 mg/24 h</b>	<b>Rivastigmino kapsulės 12 mg per parą</b>	<b>Placebas</b>

ITT-LOCF populiacija	N = 251	N = 256	N = 282
Mažiausiai 4 balų pagerėjimas ADAS-Cog skalėje, kai nepastebima pablogėjimų ADCS-CGIC ir ADCS-ADL skalėse	17,4	19,0	10,5
p reikšmė lyginant su placebo	0,037*	0,004*	

\* p<0,05 lyginant su placebo

Statistinis gydymo modeliavimas rodo, kad 9,5 mg/24 h transderminiai pleistrai pasižymi panašiu poveikiu kaip 12 mg per parą geriamojo rivastigmino dozė.

#### 48 savaičių trukmės veikliuųjų preparatų kontroliuojamas tyrimas

Į veikliuųjų preparatų kontroliuojamą klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams nustatytas pradinis MMSE skalės įvertinimas buvo 10-24 balai. Tyrimas buvo atliekamas, siekiant palyginti 13,3 mg/24 h transderminių pleistrų ir 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų veiksmingumą, 48 savaites dvigubai aklu būdu jų skiriant Alzheimerio liga sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė funkcinės būklės ir kognityvinių funkcijų pablogėjimas po pradinio 24-48 savaičių trukmės atvirojo tyrimo laikotarpio, nepaisant skiriamos palaikomosios 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų dozės. Funkcinės pacientų būklės pablogėjimą įvertino tyrėjai, o kognityvinių funkcijų pablogėjimas buvo apibrėžtas kaip MMSE įvertinimo sumažėjimas  $\geq 2$  balais nuo ankstesniojo vizito arba sumažėjimas  $\geq 3$  balais nuo pradinio įvertinimo. Preparatų veiksmingumas buvo nustatytas naudojant ADAS-Cog (Kognityvinė Alzheimerio ligos įvertinimo skalės dalis, angl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*; pažinimo vertinimas vykdant užduotis) ir ADCS-IADL (Alzheimerio ligos bendradarbiavimo tyrimas – naudojimas ir įrankiais kasdieninė veikloje, angl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*), kuri įvertina naudojimąsi kasdieniais įrankiais, įskaitant finansų valdymą, maisto gaminimą, pirkimą, orientavimąsi aplinkoje, gebėjimą pasilikti neprižiūrimam. Abiejų skalių įvertinimo rezultatai per 48 savaičių trukmės tyrimą apibendrinami 4 lentelėje.

#### 4 lentelė

Populiacija/Vizitas	Rivastigminas 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigminas 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigminas 13,3 mg/24 h		Rivastigminas 9,5 mg/24 h	
	n	Vidurkis	n	Vidurkis	DLSM	95 % PI	p reikšmė	
<b>ADAS-Cog skalė</b>								
LOCF populiacija DB- 48 sav.	Pradinė	264	34,4	268	34,9			
	Reikšmė	264	38,5	268	39,7			
	Pokytis	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
<b>ADCS-IADL skalė</b>								
LOCF populiacija 48 sav.	Pradinė	265	27,5	271	25,8			
	Reikšmė	265	23,1	271	19,6			
	Pokytis	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

PI – pasikliautinumo intervalas.

DLSM – skirtumas tarp mažiausiųjų kvadratinųjų vidurkių (angl. *difference in least square means*).

LOCF – paskutiniojo stebėjimo duomenys (angl. *Last Observation Carried Forward*).

ADAS-cog skalės įvertinimo balai: neigiamas DLSM skirtumas rodo geresnę rivastigmino

13,3 mg/24 h poveikį, lyginant su rivastigmino 9,5 mg/24 h poveikiu.

ADCS-IADL skalės įvertinimo balai: teigiamas DLSS skirtumas rodo geresnį rivastigmino 13,3 mg/24 h poveikį, lyginant su rivastigmino 9,5 mg/24 h poveikiu.

N – pacientų skaičius, kuriems atlikti pradiniai įvertinimai (paskutinis įvertinimas pradinio atvirojo laikotarpio metu) ir bent vienas vėlesnis įvertinimas (LOCF populiacijai).

DLSS, 95 % PI ir p reikšmės apskaičiuotos naudojant ANCOVA (kovariacijos analizės) modelį, koreguojant pagal šalį ir pradinį ADAS-cog skalės įvertinimą.

\*  $p < 0,05$

---

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rivastigmino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis Alzheimerio demencijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Rivastigminas iš Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminių pleistrų absorbuojamas lėtai.

Pavartojus pirmąją dozę, vaisto kraujo plazmoje nustatoma tik po 0,5-1 valandos.  $C_{max}$  pasiekama po 10-16 valandų. Pasiekus didžiausią koncentraciją plazmoje, per likusias 24 transderminio pleistro buvimo valandas ji lėtai mažėja. Vartojant daugkartines dozes (t.y. pastoviai vartojant vaisto), kai buvęs transderminis pleistras pakeičiamas nauju, vaisto koncentracija plazmoje iš pradžių lėtai mažėja vidutiniškai 40 minučių, kol vaisto absorbcija iš naujai priklijuoto transderminio pleistro pradeda viršyti vaisto eliminaciją. Tuomet koncentracija plazmoje vėl didėja iki didžiausios, kuri pasiekama maždaug po 8 valandų. Pastoviai vartojant vaisto, mažiausios koncentracija plazmoje prieš skiriant sekančią dozę yra maždaug 50 % didžiausios koncentracijos lygio, priešingai nei vartojant geriamojo preparato, kai jo koncentracija tarp dozių sumažėja beveik iki nulio. Nors ir mažiau reikšmingai nei vartojant geriamojo preparato, didinant vaisto dozę atitinkamai nuo 4,6 mg/24 h iki 9,5 mg/24 h ir iki 13,3 mg/24 h, rivastigmino ekspozicija ( $C_{1max}$  ir AUC) didėja proporcingai 2,6 ir 4,9 karto. Svyravimo indeksas (FI), santykinio skirtumo tarp didžiausios ir mažiausios koncentracijos plazmoje rodiklis ( $(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$ ), rivastigmino 4,6 mg/24 h transderminiams pleistrams, rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminiams pleistrams ir rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminiams pleistrams yra atitinkamai 0,58, 0,77 ir 0,72. Tai rodo žymiai mažesnę svyravimą tarp didžiausios ir mažiausios koncentracijos plazmoje lyginant su geriamojo rivastigmino formomis (FI = 3,96 (6 mg per parą dozei) ir 4,15 (12 mg per parą dozei)).

Iš transderminio pleistro per 24 valandas išskiriamos rivastigmino dozės (mg/24 h) negalima tiesiogiai prilyginti kapsulėje esančio rivastigmino kiekiui (mg) dėl nevienodų per 24 valandas susidarančių vaisto koncentracijų plazmoje.

Vienkartinės rivastigmino dozės farmakokinetinių parametų kintamumas skirtingiems pacientams (perskaičiuotas pagal dozę/kg kūno svorio) pavartojus transderminio pleistro, buvo 43 % ( $C_{max}$ ) ir 49 % ( $AUC_{0-24h}$ ), lyginant su atitinkamai 74 % ir 103 % išgėrus geriamosios vaisto formos. Tiriant Alzheimerio tipo demencija sergančius pacientus, pastoviai vartojančius vaisto, šių parametų kintamumas skirtingiems pacientams daugeliu atvejų buvo 45 % ( $C_{max}$ ) ir 43 % ( $AUC_{0-24h}$ ) vartojantiems transderminių pleistrų ir atitinkamai 71 % ir 73 % vartojantiems geriamųjų vaisto formų.

Alzheimerio tipo demencija sergantiems ir nuolat vaisto vartojantiems pacientams pastebėtas ryšys tarp aktyviosios medžiagos (rivastigmino ir jo metabolito NAP226-90) ekspozicijos bei kūno svorio. Lyginant su 65 kg sveriančiu pacientu, rivastigmino koncentracija plazmoje 35 kg sveriančiam pacientui būtų maždaug dviguba, o 100 kg sveriančiam – perpus mažesnė. Atsižvelgiant į kūno svorio įtaką aktyviosios medžiagos ekspozicijai, labai mažo kūno svorio pacientams vaisto dozę reikia titruoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Rivastigmino (ir jo metabolito NAP266-90) ekspozicija ( $AUC_{\infty}$ ) buvo didžiausia, kai transderminis pleistras buvo klijuojamas ant viršutinės nugaros dalies, krūtinės ar žasto odos, ir maždaug 20-30 % mažesnė klijuojant ant pilvo ar šlaunies.

Reikšmingos rivastigmino ar jo metabolito NAP226-90 kumuliacijos Alzheimerio liga sergančių pacientų plazmoje nestebėta, išskyrus tai, kad vaisto koncentracija plazmoje antrąją transderminių pleistrų vartojimo dieną buvo didesnė nei pirmąją.

#### Pasiskirstymas

Rivastigminas silpnai jungiasi su plazmos baltymais (maždaug 40 %). Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8-2,7 l/kg.

#### Biotransformacija

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (nuėmus transderminį pleistrą, tariamasis jo pusinės eliminacijos periodas yra apie 3,4 valandos). Vaisto eliminacijos greitį riboja absorbcijos greitis (t.y. "flip-flop" kinetika), tuo paaiškinamas ilgesnis  $t_{1/2}$  vartojant transderminių pleistrų (3,4 val.) lyginant su geriamojo ar intraveninio preparato vartojimu (nuo 1,4 iki 1,7 val.). Vaisto daugiausia metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki metabolito NAP226-90. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (< 10 %). *In vitro* ir tiriant gyvūnus įrodyta, kad daugelis citochromo P<sub>450</sub> izofermentų beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaisto dozę, bendras rivastigmino plazmos klirensas buvo apie 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h. Tai atitinka nelinijinės, proporcingos rivastigmino farmakokinetikos tipą dėl jo eliminacijos įsotinimo.

Vaisto ir jo metabolito  $AUC_{\infty}$  santykis, pavartojus transderminių pleistrų, yra apie 0,7, lyginant su 3,5 išgėrus vaisto. Tai rodo, kad vaisto žymiai mažiau metabolizuojama pavartojus transderminių pleistrų nei jo išgėrus. Priklijavus transderminį pleistrą, metabolito NAP226-90 susidaro mažiau greičiausiai dėl to, kad šiuo atveju nevyksta ikisisteminis metabolizmas (pirminis kepenyse), priešingai nei vaisto išgėrus.

#### Eliminacija

Nepakitusio rivastigmino šlapime randa ma tik pėdsakų; priklijavus transderminį pleistrą, metabolitų išskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalavimo būdas. Paskyrus geriamojo <sup>14</sup>C-rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistas (> 90 %) pašalinama iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.

#### Senyvi asmenys

Amžius neturi jokios įtakos rivastigmino poveikiui Alzheimerio liga sergantiems ir rivastigmino transderminiais pleistrais gydomiems pacientams.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Rivastigmino transderminių pleistrų tyrimų kepenų veiklos sutrikimu sergantiems asmenims neatlikta. Pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, paskyrus geriamojo rivastigmino, jo  $C_{max}$  buvo apie 60 % didesnis, o AUC daugiau nei dvigubai didesnis lyginant su sveikais asmenimis.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Rivastigmino transderminių pleistrų tyrimų inkstų veiklos sutrikimu sergantiems asmenims neatlikta. Alzheimerio liga sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, paskyrus geriamojo rivastigmino, jo  $C_{max}$  ir AUC buvo daugiau nei dvigubai didesni negu sveikų savanorių; tačiau Alzheimerio liga sergančių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas,  $C_{max}$  ir AUC nepakito.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių geriamųjų ir vietiškai vartojamų dozių toksiškumo tyrimų su pelėmis, žiurkėmis, triušiais, šunimis ir mažosiomis kiaulėmis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, geriamųjų ir vietiškai vartojamų vaisto dozių skyrimas buvo ribotas dėl eksperimentinių gyvūnų modelių jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama 104 kartus didesnė dozė už numatomą klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas.

Skiriant didžiausią gerai toleruojamą geriamojo ir vietiškai vartojamo vaisto dozę pelėms ir geriamojo vaisto dozę žiurkėms, kancerogeniškumo nenustatyta. Rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo maždaug lygiavertė didžiausių rivastigmino kapsulių ir transderminių pleistrai dozių ekspozicijai žmonėms.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į patelių pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, teratogeninio rivastigmino poveikio nenustatyta. Specifinių transderminių vaisto formų tyrimų su vaikingomis gyvūnų patelėmis neatlikta.

Rivastigmino transderminiai pleistrai neturi fototoksinio poveikio. Kai kurių toksiškumo poveikio laboratorinių gyvūnų odai tyrimų metu nustatytas lengvas dirginamasis poveikis odai, taip pat ir kontroliniams gyvūnams. Tai rodytų galimą rivastigmino transderminių pleistrai savybę sukelti švelnią eritemą pacientams. Dirginamojo poveikio akims tyrimų metu vaisto patekus į triušių akis, rivastigminas sukėlė akių junginės paraudimą ir paburkimą, ragens drumstis ir vyzdžio susiaurėjimą; šie reiškiniai truko 7 dienas. Todėl priklijavę pleistrą, pacientai turėtų globėjai turi vengti liesti akis (žr. 4.4 skyrių).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Pleistro pagrindo sluoksnis:

- Poliesteris ir etil vinil acetatas

Vaistinio preparato matricos lipnantis sluoksnis:

- Akrilato kopolimeras.

- Izopropilo miristatas

Apsauginis nuplėšiamas sluoksnis:

- Poliesteris

### 6.2 Neuderinamumas

Nota, kad transderminis pleistras gerai prisiklijuotų, klijavimo vietos negalima tepti jokių kremų, losjonų ar pudrų.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Karščiu užsandarintas paketėlis pagamintas iš daugiasluoksnės popieriaus, aliuminio, akrilonitrilo-metakrilato kopolimero laminato. Kiekviename paketėlyje yra vienas transderminis pleistras.

Pakuotėje yra 7, 30, 60 arba 90 paketėlių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.5 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Panaudotus transderminius pleistrus reikia sulenkti per pusę lipniuojamą paviršiumi į vidų, įdėti į gamintojo paketėlį ir saugiai išmesti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. Panaudotus ar nepanaudotus transderminius pleistrus reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų arba grąžinti į vaistinė.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Iš vieno transderminio pleistro per 24 valandas atpalaiduojama 9,5 mg rivastigmino. Kiekviename 8,3 cm<sup>2</sup> transderminiame pleistre yra 14,33 mg rivastigmino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Transderminis pleistras

Stačiakampio formos apytikriai 3,5 cm x 2,6 cm užapvalintais kampais pleistras. Kiekvienas pleistras sudarytas iš nuimamo, skaidraus, lengvai nuplėšiamo dangalo, veikliojo sluoksnio su vaistu lipnioje matricioje ir apsauginio sluoksnio. Apsauginis sluoksnis yra skaidrus arba pusškaidris, paženklintas besikartojančiu „R10” simboliu.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali paskirti ir prižiūrėti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga turi būti diagnozuojama remiantis dabartinėmis metodikomis. Kaip ir kitais demencija sergančių pacientų gydymo atvejais, gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra pacientą globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas, ir stebėti jo poveikį.

#### Dozavimas

Transderminiai pleistrai	Rivastigmino <i>in vivo</i> atpalaidavimo greitis per 24 val
Rivastigmin 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

\* Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transderminio pleistro rinkodaros teisė šiuo metu dar nesuteikta, tačiau šio stiprumo vaistinis preparatas gali būti tiekiamas kitų rinkodaros teisės turėtojų.

#### Pradinė dozė

Gydymą pradėti nuo 4,6 mg/24 h.



### Palaikomoji dozė

Po mažiausiai keturių gydymo savaitių ir jei ši dozė gerai toleruojama, 4,6 mg/g dozę gydytojo nurodymu reikėtų didinti ir skirti 9,5 mg/24 h, tai rekomenduojama veiksminga dozė, kurią galima vartoti tol, kol stebimas geras gydomasis poveikis.

### Dozės didinimas

Rekomenduojama veiksminga paros dozė, kurią galima vartoti tol, kol stebimas geras gydomasis poveikis, yra 9,5 mg/24 h. Jei vaistas gerai toleruojamas ir tik po mažiausiai šešių mėnesių gydymo 9,5 mg/24 h doze, gydantis gydytojas gali padidinti dozę iki 13,3 mg/24 h tiems pacientams, kuriems nustatytas reikšmingas kognityvinių funkcijų pablogėjimas (pvz., sumažėjęs MMSE skalės įvertinimas) ir (arba) funkcinis nuosmukis (remiantis gydytojo sprendimu) vartojant rekomenduojamą veiksmingą paros dozę 9,5 mg/24 h (žr. 5.1 skyrių).

Reikia reguliariai vertinti klinikinę rivastigmino naudą. Taip pat reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą, jei optimali dozė daugiau nesukelia terapinio poveikio.

Jei pasireiškia nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų, gydymą reikia laikinai nutraukti ir vėl atnaujinti, kai šios reakcijos praeina. Jei gydymas nebuvo nutrauktas ilgiau kaip tris dienas, jį galima atnaujinti tokia pačia transderminio pleistro doze. Kitokiu atveju gydymą vėl reikia pradėti nuo 4,6 mg/24 h.

### Gydymo kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu keitimas į transderminius pleistus

Remiantis panašia geriamojo ir transderminio rivastigmino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių), rivastigmino kapsulių ar geriamojo tirpalo vartojusiems pacientams gydymą Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminius pleistus galima keisti tokiu būdu:

- 3 mg geriamojo rivastigmino paros dozę vartojusiems pacientams galima skirti 4,6 mg/24 h transderminius pleistus;
- 6 mg geriamojo rivastigmino paros dozę vartojusiems pacientams galima skirti 4,6 mg/24 h transderminius pleistus;
- stabilią 9 mg geriamojo rivastigmino paros dozę, jei ją gerai toleravo, vartojusiems pacientams galima skirti 9,5 mg/24 h transderminius pleistus; jei 9 mg geriamojo rivastigmino paros dozė nebuvo stabili ar nebuvo gerai toleruojama, rekomenduojama skirti 4,6 mg/24 h transderminius pleistus;
- 12 mg geriamojo rivastigmino paros dozę vartojusiems pacientams galima skirti 9,5 mg/24 h transderminius pleistus.

Paskyrus 4,6 mg/24 h transderminius pleistus ir jei po mažiausiai keturių gydymo savaitių jie gerai toleruojami, 4,6 mg/24 h dozę reikia didinti iki 9,5 mg/24 h, kuri yra rekomenduojama veiksminga dozė.

Pirmąjį transderminį pleistrą rekomenduojama priklijuoti kitą dieną po paskutiniosios geriamosios dozės pavartojimo.

### Ypatingos pacientų populiacijos

- Vaikų populiacija: Rivastigmine 3M Health Care Ltd. nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.
- Pacientai, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg: didesnę nei 9,5 mg/24 h rekomenduojamą veiksmingą dozę ypatingai atsargiai skirti pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg (žr. 4.4 skyrių). Jiems gali pasireikšti daugiau nepageidaujamų reakcijų ir gali dažniau reikėti dėl jų nutraukti vaisto vartojimą.
- Kepenų veiklos sutrikimas: pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, kaip nustatyta per burną vartojamoms farmacinėms formoms, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų. Pacientams su sunkiu kepenų veiklos sutrikimu tyrimų neatlikta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

- Inkstų veiklos sutrikimas: pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, kaip nustatyta per burną vartojamoms farmacinėms formoms, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### Vartojimo metodas

Transderminį pleistrą vieną kartą per parą reikia klijuoti ant švarios, sausos, nepažeistos viršutinės ar apatinės nugaros dalies, žasto ar krūtinės odos, kur nėra plaukų ir kur negalėtų trinti ankšti drabužiai. Nerekomenduojama transderminio pleistro klijuoti ant šlaunies ar pilvo, kadangi priklijavus šiose kūno vietose stebėtas sumažėjęs rivastigmino biologinis prieinamumas.

Transderminio pleistro negalima klijuoti ant paraudusios, sudirgintos ar pažeistos odos. Norint sumažinti galimą odos sudirginimo pavojų, 14 dienų reikia vengti transderminį pleistrą klijuoti toje pačioje vietoje.

#### **Pacientams ir jų slaugytojams turi būti paaiškintos svarbios skyrimo instrukcijos:**

- Pašalinkite praėjusios dienos pleistrą kiekvieną kartą prieš klijuojant naują pleistrą (žr. 4.9 skyrių).
- Kas 24 valandas pleistras turi būti pakeistas nauju. Vienu metu gali būti priklijuotas tik vienas pleistras (žr. 4.9 skyrių).
- Tvirtai bent 30 sekundžių prispauskite delnu pleistrą, kad jo kraštai gerai prisiklijuotų.
- Jei pleistras nukrenta, galima priklijuoti naują likusiai dienos daliai, tuomet, kitą dieną, naujas pleistras turi būti priklijuotas kaip visada tuo pačiu metu.
- Pleistrą galima vartoti įprastinėmis aplinkybėmis, taip pat praussiantis ar esant karštam oru.
- Pleistras negali būti ilgai veikiamas jokių išorinių karščių šaltinių (t.y., intensyvios saulės, saunos, soliariumo).
- Pleisto negalima karchyti dalimis.

#### **4.2 Kontraindikacijos**

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems yra nustatytas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai rivastigminui, kitiems karbamato dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau buvusi į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.3 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja, ypač dozės keitimo metu. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip tris dienas, jį reikia atnaujinti skiriant 4,6 mg/24 h dozę.

#### Netinkamas vaistinio preparato vartojimas ir dozavimo klaidos sukeliančios perdozavimą

Netinkamas vaistinio preparato vartojimas ir rivastigmino transderminio pleistro dozavimo klaidos gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas; kai kuriais atvejais gali reikėti hospitalizuoti ir, retai, gali būti mirties atvejų (žr. 4.9 skyrių). Dauguma vaistinio preparato vartojimo ir dozavimo klaidų atsiranda, kai nepašalinus seno pleistro, uždedamas naujas, arba kai tuo pačiu metu naudojami keli pleistrai. Pacientams ir jų slaugytojams turi būti paaiškintos Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminio pleistro svarbios skyrimo instrukcijos (žr. 4.2 skyrių).

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklauso nuo vaisto dozės, jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaisto dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama efekto, galima skirti intraveninių

skysčių infuzijų, mažinti vaisto dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

#### Kūno svorio mažėjimas

Alzheimerio liga sergantiems ir cholinesterazės inhibitorių (taip pat rivastigmino) vartojantiems pacientams gali mažėti kūno svoris. Gydant Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminiais pleistrais, reikia stebėti pacientų kūno svorį.

#### Kitos nepageidaujamos reakcijos

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminių pleistrų reikia skirti atsargiai:

- pacientams, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių);
- pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė, kadangi rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją (žr. 4.8 skyrių);
- pacientams, linkusiems sirgti šlapimo takų obstrukcija ir traukuliais, kadangi cholinomi netikėtai gali sukelti arba pabloginti šiuos sutrikimus;
- pacientams, sergantiems astma arba obstrukcine plaučių liga.

#### Vartojimo vietos odos reakcijos

Vartojant rivastigmino pleistrų gali pasireikšti vartojimo vietos odos reakcija, kurios paprastai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo. Pacientams ir jų slaugytojams reikia duoti atitinkamus nurodymus.

Šių reakcijų pasireiškimas pats savaime nerodo organizmo įjautrinimo. Tačiau rivastigmino pleistrų vartojimas gali sukelti alerginį kontaktinį dermatitą.

Alerginį kontaktinį dermatitą reikia įtarti tais atvejais, kai vartojimo vietos reakcija išplinta už pleistro dydžio ribų, kai yra intensyvesnės vietinės reakcijos požymių (pvz., stiprėjanti eritema, edema, papulių ar pūslelių susidarymas) arba kai reakcijos simptomai reikšmingai nepagerėja per 48 valandas nuo pleistro nuėmimo. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija ir kuriems vis dar reikia skirti gydymą rivastigminu, per burną vartojamo vaisto galima skirti tik tuomet, kai patvirtinamas neigiamas alergijos testo rezultatas ir atidžiai stebint paciento būklę. Galimi atvejai, kad vartojant rivastigmino pleistrų organizmui įsijautrinus, kai kurie pacientai negalės vartoti jokių rivastigmino farmacinių formų.

Vaistui patekus į rinką, gauta retų pranešimų apie rivastigmino vartojusiems pacientams (nepriklausomai nuo vaisto vartojimo būdo, t. y., vartojant per burną ar per odą) pasireiškusias išplitusias padidėjusio odos jautrumo reakcijas. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

#### Kiti įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rivastigminas gali pasunkinti arba sukelti ekstrapiramidinius simptomus.

Priklijavus Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą, neliesti pirštais akių (žr. 5.3 skyrių). Rankos turi būti plaunamos su muilu ir vandeniu kiekvieną kartą pašalinus pleistrą. Jeigu naudojant pleistrą palietėte akis ar jei akys paraudo, nedelsiant gausiai plaukite vandeniu ir, jei simptomai neišnyksta, kreipkitės patarimo į specialistą.

Atskiros pacientų grupės:

- Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Tokiems pacientams vaisto dozę reikėtų atidžiai titruoti ir stebėti nepageidaujamas reakcijas (t.y., dėl sustiprėjusio pykinimo ar vėmimo) ir, jei tokios reakcijos pasireiškia, apsvarstyti palaikomosios dozės sumažinimą iki 4,6 mg/24 h;

- Kepenų funkcijos sutrikimas: Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių). Tokiems pacientams reikia apsvarstyti 4,6 mg/24 h transderminio pleistro ir kaip pradinės, ir kaip **maksimalios** dozės skyrimą;
- Inkstų funkcijos sutrikimas: Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų veiklos sutrikimas, gali pasireikšti daugiau nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Tokiems pacientams reikia apsvarstyti 4,6 mg/24 h transderminio pleistro ir kaip pradinės, ir kaip **maksimalios** dozės skyrimą.

#### 4.4 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių sąveikos tyrimų su Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminiais pleistrais neatlikti.

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu. Atsargumas rekomenduojamas pasirenkant nuskausminamuosius preparatus. Jei reikia vaisto vartojimas gali būti laikinai nutrauktas arba galimi dozės pakeitimai.

Dėl farmakodinaminių savybių rivastigmino negalima skirti kartu su kitais cholinomimetinėmis medžiagomis. Jis taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų poveikį. Tiriant sveikus savanorius, geriamojo rivastigmino sąveikos su digoksinu, vartaninu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Geriamasis rivastigminas neveikia varfarino sulėtinto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant geriamojo rivastigmino kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Rivastigmino vartojant kartu su kitais dažniausiai skiriamais vaistiniais preparatais, tokiais kaip antacidiniais preparatais, antiemetikais, vaistais nuo diabeto, centrinio poveikio vaistais nuo hipertenzijos, beta adrenoblokatoriais, kalcio kanalų blokatoriais, inotropiniais reagentais, vaistais nuo krūtinės anginos, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, estrogenais, analgetikais, benzodiazepiniais ir antihistamininiais preparatais, nepastebėta rivastigmino farmakokinetikos pokyčių ar padidėjusio kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reiškinių pavojaus.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir zindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie rivastigmino vartojimą nėštumo metu nėra. Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

##### Vaisingumas

Tiriant žiurkes ir triušius, vaisto poveikio vaisingumui embrionų ir vaisių vystymuisi nenustatyta, išskyrus patelėms toksiškas vaisto dozes.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaisto dozę. Taigi, rivastigminas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai ar

vidutiniškai, todėl demencija sergančių ir rivastigminu gydomų pacientų gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Skiriant rivastigmino transderminį pleistrą dažniausiai pasireiškė vartojimo vietos odos reakcijos (dažnai lengva ar vidutinio stiprumo vartojimo vietos eritema). Kitos dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą ir vėmimą.

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį, naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ); labai reti ( $< 1/10\,000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 854 Alzheimerio demencija sergantiems pacientams, dalyvavusiems 24–48 savaičių trukmės, randomizuotuose dvigubai akluose, placebo ir aktyviuoju palyginamuoju preparatu kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurių metu buvo skiriama rivastigmino transderminių pleistrų, ir duomenys, gauti vaistų patekus į rinką.

1 lentelė

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Dažni	Šlapimo takų infekcija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni	Anoreksija, sumažėjęs apetitas
Nedažni	Dehidratacija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nerimas, depresija, deliras, sujaudinimas
Nedažni	Agresija
Dažnis nežinomas	Haliucinacijos, neramumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Galvos skausmas, sinkopė, svaigulys
Nedažni	Psicho motorinis hiperaktyvumas
Labai reti	Ekstrapiramidiniai simptomai
Dažnis nežinomas	Parkinsono ligos pablogėjimas, traukuliai
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Nedažni	Bradikardija
Dažnis nežinomas	Atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas, tachikardija, sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hipertenzija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, dispepsija, pilvo skausmas
Nedažni	Skrandžio opa
Dažnis nežinomas	Pankreatitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hepatitis, padidėję kepenų funkcijos rodikliai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Bėrimas
Dažnis nežinomas	Niežulys, eritema, dilgėlinė, pūslių susidarymas, alerginis dermatitas, išplitusios padidėjusio jautrumo reakcijos
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažni	Šlapimo nelaikymas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	

Dažni	Vartojimo vietos odos reakcijos (pvz., vartojimo vietos eritema, vartojimo vietos niežulys, vartojimo vietos edema, vartojimo vietos dermatitas, vartojimo vietos sudirginimas), asteninė būklė (pvz., nuovargis, astenija), karščiavimas, sumažėjęs kūno svoris
Reti	Kritimas

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kai anksčiau minėto placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo skiriama didesnė nei 13,3 mg/24 h dozė, šiems pacientams nemiga ir širdies nepakankamumas pasireiškė dažniau nei 13,3 mg/24 h dozę ar placebo vartojusiems pacientams; tai rodytų nepageidaujamų reakcijų dažnio priklausomybę nuo vaisto dozės. Tačiau šių reiškinų rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminių pleistrų vartojusiems pacientams nepasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Toliau išvardijamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant rivastigmino kapsulių bei geriamojo tirpalo ir kurių nebuvo stebėta rivastigmino transderminių pleistrų klinikinio tyrimo metu: mieguistumas, negalavimas, tremoras, sumišimas, sustiprėjęs prakaitavimas (dažnos); dvylikapirštės žarnos opa, krūtinės angina (retos); kraujavimas iš virškinimo trakto (labai retos); tai kuriais stipraus vėmimo atvejais pasireiškė stemplės plyšimas (dažnis nežinomas).

#### Odos sudirginimas

24 savaičių trukmės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu odos reakcijos buvo vertinamos kiekvieno vizito metu, naudojant odos sudirginimo vertinimo skalę, kuri įvertina vartojimo vietos odos eritemos, edemos, pleiskanojimo, įtrūkimo, niežulio ir skausmo (dilgčiojimo ar deginimo pojūčio) laipsnį. Dažniausiai pasireiškė eritema, kuri laiku gumi pacientų išnykdavo per 24 valandas. 24 savaičių trukmės dvigubai aklo klinikinio tyrimo metu vartojant rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų, dažniausiai pasireiškę simptomai (vertinant juos pagal odos sudirginimo vertinimo skalę) buvo labai lengva (21,8 %), lengva (12,5 %) ar vidutinio sunkumo (6,5 %) eritema arba labai lengvas (11,9 %), lengvas (7,3 %) ar vidutinio sunkumo (5,0 %) niežulys. Dažniausiai pasireiškę sunkūs simptomai, vartojant rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų, buvo niežulys (1,7 %) ir eritema (1,1 %). Dauguma odos reakcijų pasireiškė tik vartojimo vietoje, dėl jų tik 2,4 % rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų vartojusių pacientų nutraukė gydymą.

48 savaičių trukmės veikliuoliu preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo renkami duomenys apie odos sudirginimo reakcijas, kurias nurodė pacientai ir jų globėjai. Dažniausiai pasireiškę odos sudirginimo atvejai, nustatyti per pirmąjį 24 savaičių trukmės dvigubai aklo būdu atlikto tyrimo laikotarpį skiriant rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminių pleistrų ir rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų, buvo atitinkamai vartojimo vietos eritema (5,7 % ir 4,6 % atvejų) bei vartojimo vietos niežulys (3,6 % ir 2,8 %). Ilgainiui (>24 savaites) vartojant tiek rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminių pleistrų, tiek rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų, šių nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnis mažėjo ir buvo atitinkamai: vartojimo vietos eritema (0,8 % ir 1,6 %) bei vartojimo vietos niežulys (0,4 % ir 1,2 %). Vertinant bendrąjį 48 savaičių trukmės dvigubai aklo būdu atlikto tyrimo laikotarpį, dėl pasireiškusio vartojimo vietos niežulio tiriamoji preparato vartojimą nutraukė 1,1 % pacientų kiekvienoje tiriamojoje grupėje. Vartojimo vietos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo, o kaip sunkios įvertintos mažiau kaip 2 % pacientų.

Tiesiogiai palyginti šių klinikinio tyrimų metu pasireiškusių odos sudirginimo atvejų dažnio negalima, kadangi buvo naudoti skirtingi duomenų rinkimo metodai.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių geriamojo rivastigmino, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau jį vartojo. Kitiems buvo šių simptomų: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, hipertenzija ar haliucinacijos. Dėl vagotoninio cholinesterazės inhibitorių poveikio širdies ritmui gali būti bradikardija ir (arba) alpimas. Vienas pacientas, išgėręs 46 mg rivastigmino, buvo gydomas konservatyviai ir visiškai pasveiko per 24 valandas. Vaistui patekus į rinką pranešta apie rivastigmino transderminių pleistrų perdozavimo atvejus dėl netinkamo jų vartojimo ar dozavimo klaidų (keleto pleistrų klijavimo tuo pačiu metu). Šiais atvejais pasireiškė būdingi simptomai, panašūs į su geriamųjų rivastigminofarmacinių formų perdozavimu susijusius simptomus.

### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 3,4 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama nedelsiant nuimti visus Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminius pleistrus ir kitas 24 valandas neklijuoti transderminio pleistro. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių vaistų. Kitos nepageidaujamos reakcijos prireikęs gydomos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradine 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, pagerinantis cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleisdamas skaidyti sveikų cholinerginių neuronų išskirtą acetilcholiną. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikiniai ir juos laikinai inaktyvuoja. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaisto dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoro per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų po to, kai buvo pasiektas didžiausias į slopinantis poveikis. Sergantiems Alzheimerio liga acetilcholinesterazės aktyvumo slopinimas likvoro priklauso nuo geriamojo rivastigmino dozės, skiriant iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės. Keturiolikai Alzheimerio liga sergančių ir geriamuoju rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoro buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino transderminių pleistrų veiksmingumas Alzheimerio tipo demencija sergantiems pacientams buvo nustatytas 24 savaičių trukmės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo ir jo atviro tęsinio metu ir 48 savaičių trukmės dvigubai aklo palyginamojo tyrimo metu.

#### *24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas tyrimas*

Į šį placebo kontroliuojamą tyrimą įtrauktų pacientų MMSE (Protinės būklės mini tyrimas, angl. Mini-Mental State Examination) įvertintas 10-20 balų. Gydymo veiksmingumas buvo nustatytas atliekant nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus, kurie buvo atliekami periodiškai 24 savaičių gydymo laikotarpiu. Tai buvo ADAS-Cog (Kognityvinė Alzheimerio ligos įvertinimo skalės dalis, angl. Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; pažinimo vertinimas vykdant užduotis),

ADCS-CGIC (Alzheimerio ligos bendradarbiavimo tyrimas – bendrasis gydytojo susidarytas įspūdis apie būklės pokyčius, angl. Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Clinician’s Global Impression of Change; bendrasis išsamus vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir ADCS-ADL (Alzheimerio ligos bendradarbiavimo tyrimas – kasdienės veiklos atlikimas, angl. Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos – asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas) skalės. Visų trijų skalių įvertinimo rezultatai po 24 savaičių apibendrinami 2 lentelėje.

2 lentelė

	<b>Rivastigmino transderminiai pleistrai 9.5 mg/24 h</b>	<b>Rivastigmino kapsulės 12 mg per parą</b>	<b>Placebas</b>
<b>ITT-LOCF populiacija</b>	<b>N = 251</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 282</b>
<b>ADAS-Cog</b>			
Vidutinis pradinis lygmuo ± SN	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Vidutinis pokytis po 24 savaičių ± SN	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	-1,0 ± 6,8
p reikšmė lyginant su placebo	0.005* <sup>1</sup>	0.001* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>			
Vidutinis pradinis lygmuo ± SN	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Vidutinis pokytis po 24 savaičių ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
P reikšmė lyginant su placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>			
Vidutinis pradinis lygmuo ± SN	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Vidutinis pokytis po 24 savaičių ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
P reikšmė lyginant su placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p≤0.05 lyginant su placebo.

ITT: Intent-To-Treat; atrinkti gydymui pacientai; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui.

<sup>1</sup> Remiantis ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu lygmeniu kaip kovariantiniu. Neigiamas ADAS-Cog pokytis rodo pagerėjimą. Teigiamas ADCS-ADL pokytis rodo pagerėjimą.

<sup>2</sup> Remiantis CMH testu (van Elteren testu), neatsižvelgiant į šalį. ADCS-CGIC skalės įvertinimas <4 balų rodo pagerėjimą.

Duomenys apie kliniškai reikšmingai pagerėjusius pacientus 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pateikiami 3 lentelėje. Kliniškai reikšmingas pagerėjimas iš anksto apibrėžtas kaip mažiausiai 4 balų pagerėjimas ADAS-Cog skalėje, kai nestebima pablogėjimo vertinant pagal ADCS-CGIC ir ADCS-ADL skales.

3 lentelė

	<b>Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%)</b>		
	<b>Rivastigmin transderminiai pleistrai 9.5 mg/24 h</b>	<b>Rivastigmin kapsulės 12 mg per parą</b>	<b>Placebas</b>



ITT-LOCF populiacija	N = 251	N = 256	N = 282
Mažiausiai 4 balų pagerėjimas ADAS-Cog skalėje, kai nepastebima pablogėjimų ADCS-CGIC ir ADCS-ADL skalėse	17,4	19,0	10,5
p reikšmė lyginant su placebo	0,037*	0,004*	

\* p<0,05 lyginant su placebo

Statistinis gydymo modeliavimas rodo, kad 9,5 mg/24 h transderminiai pleistrai pasižymi panašiu poveikiu kaip 12 mg per parą geriamojo rivastigmino dozė.

#### 48 savaičių trukmės veikliuųjų preparatų kontroliuojamas tyrimas

Į veikliuųjų preparatų kontroliuojamą klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams nustatytas pradinis MMSE skalės įvertinimas buvo 10-24 balai. Tyrimas buvo atliekamas, siekiant palyginti 13,3 mg/24 h transderminių pleistrų ir 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų veiksmingumą, 48 savaites dvigubai aklu būdu jų skiriant Alzheimerio liga sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė funkcinės būklės ir kognityvinių funkcijų pablogėjimas po pradinio 24-48 savaičių trukmės atvirojo tyrimo laikotarpio, nepaisant skiriamos palaikomosios 9,5 mg/24 h transderminių pleistrų dozės. Funkcinės pacientų būklės pablogėjimą įvertino tyrėjai, o kognityvinių funkcijų pablogėjimas buvo apibrėžtas kaip MMSE įvertinimo sumažėjimas  $\geq 2$  balais nuo ankstesniojo vizito arba sumažėjimas  $\geq 3$  balais nuo pradinio įvertinimo. Preparatų veiksmingumas buvo nustatytas naudojant ADAS-Cog (Kognityvinė Alzheimerio ligos įvertinimo skalės dalis, angl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*; pažinimo vertinimas vykdant užduotis) ir ADCS-IADL (Alzheimerio ligos bendradarbiavimo tyrimas – naudojimas ir rankiniai kasdienieji veikloje, angl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*), kuri įvertina naudojimąsi kasdieniais įrankiais, įskaitant finansų valdymą, maisto gaminimą, pirkimą, orientavimąsi aplinkoje, gebėjimą pasilikti neprižiūrimam. Abiejų skalių įvertinimo rezultatai per 48 savaičių trukmės tyrimą apibendrinami 4 lentelėje.

#### 4 lentelė

Populiacija/Vizitas	Rivastigminas 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigminas 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigminas 13,3 mg/24 h		Rivastigminas 9,5 mg/24 h	
	n	Vidurkis	n	Vidurkis	DLSM	95 % PI	p reikšmė	
<b>ADAS-Cog skalė</b>								
LOCF populiacija DB- 48 sav.	Pradinė	264	34,4	268	34,9			
	Reikšmė	264	38,5	268	39,7			
	Pokytis	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
<b>ADCS-IADL skalė</b>								
LOCF populiacija 48 sav.	Pradinė	265	27,5	271	25,8			
	Reikšmė	265	23,1	271	19,6			
	Pokytis	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

PI – pasikliautinumo intervalas.

DLSM – skirtumas tarp mažiausiųjų kvadratinų vidurkių (angl. *difference in least square means*).

LOCF – paskutiniojo stebėjimo duomenys (angl. *Last Observation Carried Forward*).

ADAS-cog skalės įvertinimo balai: neigiamas DLSM skirtumas rodo geresnį rivastigmino

13,3 mg/24 h poveikį, lyginant su rivastigmino 9,5 mg/24 h poveikiu.

ADCS-IADL skalės įvertinimo balai: teigiamas DLSS skirtumas rodo geresnį rivastigmino 13,3 mg/24 h poveikį, lyginant su rivastigmino 9,5 mg/24 h poveikiu.

N – pacientų skaičius, kuriems atlikti pradiniai įvertinimai (paskutinis įvertinimas pradinio atvirojo laikotarpio metu) ir bent vienas vėlesnis įvertinimas (LOCF populiacijai).

DLSS, 95 % PI ir p reikšmės apskaičiuotos naudojant ANCOVA (kovariacijos analizės) modelį, koreguojant pagal šalį ir pradinį ADAS-cog skalės įvertinimą.

\*  $p < 0,05$

---

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rivastigmino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis Alzheimerio demencijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Rivastigminas iš Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminių pleistrų absorbuojamas lėtai.

Pavartojus pirmąją dozę, vaisto kraujo plazmoje nustatoma tik po 0,5-1 valandos.  $C_{max}$  pasiekama po 10-16 valandų. Pasiekus didžiausią koncentraciją plazmoje, per likusias 24 transderminio pleistro buvimo valandas ji lėtai mažėja. Vartojant daugkartines dozes (t.y. pastoviai vartojant vaisto), kai buvęs transderminis pleistras pakeičiamas nauju, vaisto koncentracija plazmoje iš pradžių lėtai mažėja vidutiniškai 40 minučių, kol vaisto absorbcija iš naujai priklijuoto transderminio pleistro pradeda viršyti vaisto eliminaciją. Tuomet koncentracija plazmoje vėl didėja iki didžiausios, kuri pasiekama maždaug po 8 valandų. Pastoviai vartojant vaisto, mažiausios koncentracija plazmoje prieš skiriant sekančią dozę yra maždaug 50 % didžiausios koncentracijos lygio, priešingai nei vartojant geriamojo preparato, kai jo koncentracija tarp dozių sumažėja beveik iki nulio. Nors ir mažiau reikšmingai nei vartojant geriamojo preparato, didinant vaisto dozę atitinkamai nuo 4,6 mg/24 h iki 9,5 mg/24 h ir iki 13,3 mg/24 h, rivastigmino ekspozicija ( $C_{1max}$  ir AUC) didėja proporcingai 2,6 ir 4,9 karto. Svyravimo indeksas (FI), santykinio skirtumo tarp didžiausios ir mažiausios koncentracijos plazmoje rodiklis ( $(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$ ), rivastigmino 4,6 mg/24 h transderminiams pleistrams, rivastigmino 9,5 mg/24 h transderminiams pleistrams ir rivastigmino 13,3 mg/24 h transderminiams pleistrams yra atitinkamai 0,58, 0,77 ir 0,72. Tai rodo žymiai mažesnę svyravimą tarp didžiausios ir mažiausios koncentracijos plazmoje lyginant su geriamojo rivastigmino formomis (FI = 3,96 (6 mg per parą dozei) ir 4,15 (12 mg per parą dozei)).

Iš transderminio pleistro per 24 valandas išskiriamos rivastigmino dozės (mg/24 h) negalima tiesiogiai prilyginti kapsulėje esančio rivastigmino kiekiui (mg) dėl nevienodų per 24 valandas susidarančių vaisto koncentracijų plazmoje.

Vienkartinės rivastigmino dozės farmakokinetinių parametų kintamumas skirtingiems pacientams (perskaičiuotas pagal dozę/kg kūno svorio) pavartojus transderminio pleistro, buvo 43 % ( $C_{max}$ ) ir 49 % ( $AUC_{0-24h}$ ), lyginant su atitinkamai 74 % ir 103 % išgėrus geramosios vaisto formos. Tiriant Alzheimerio tipo demencija sergančius pacientus, pastoviai vartojančius vaisto, šių parametų kintamumas skirtingiems pacientams daugeliu atvejų buvo 45 % ( $C_{max}$ ) ir 43 % ( $AUC_{0-24h}$ ) vartojantiems transderminių pleistrų ir atitinkamai 71 % ir 73 % vartojantiems geriamųjų vaisto formų.

Alzheimerio tipo demencija sergantiems ir nuolat vaisto vartojantiems pacientams pastebėtas ryšys tarp aktyviosios medžiagos (rivastigmino ir jo metabolito NAP226-90) ekspozicijos bei kūno svorio. Lyginant su 65 kg sveriančiu pacientu, rivastigmino koncentracija plazmoje 35 kg sveriančiam pacientui būtų maždaug dviguba, o 100 kg sveriančiam – perpus mažesnė. Atsižvelgiant į kūno svorio įtaką aktyviosios medžiagos ekspozicijai, labai mažo kūno svorio pacientams vaisto dozę reikia titruoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Rivastigmino (ir jo metabolito NAP266-90) ekspozicija ( $AUC_{\infty}$ ) buvo didžiausia, kai transderminis pleistras buvo klijuojamas ant viršutinės nugaros dalies, krūtinės ar žasto odos, ir maždaug 20-30 % mažesnė klijuojant ant pilvo ar šlaunies.

Reikšmingos rivastigmino ar jo metabolito NAP226-90 kumuliacijos Alzheimerio liga sergančių pacientų plazmoje nestebėta, išskyrus tai, kad vaisto koncentracija plazmoje antrąją transderminių pleistrų vartojimo dieną buvo didesnė nei pirmąją.

#### Pasiskirstymas

Rivastigminas silpnai jungiasi su plazmos baltymais (maždaug 40 %). Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8-2,7 l/kg.

#### Biotransformacija

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (nuėmus transderminį pleistrą, tariamasis jo pusinės eliminacijos periodas yra apie 3,4 valandos). Vaisto eliminacijos greitį riboja absorbcijos greitis (t.y. "flip-flop" kinetika), tuo paaiškinamas ilgesnis  $t_{1/2}$  vartojant transderminių pleistrų (3,4 val.) lyginant su geriamojo ar intraveninio preparato vartojimu (nuo 1,4 iki 1,7 val.). Vaisto daugiausia metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki metabolito NAP226-90. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (< 10 %). *In vitro* ir tiriant gyvūnus įrodyta, kad daugelis citochromo P<sub>450</sub> izofermentų beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaisto dozę, bendras rivastigmino plazmos klirensas buvo apie 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h. Tai atitinka nelinijinės, proporcingos rivastigmino farmakokinetikos tipą dėl jo eliminacijos įsotinimo.

Vaisto ir jo metabolito  $AUC_{\infty}$  santykis, pavartojus transderminių pleistrų, yra apie 0,7, lyginant su 3,5 išgėrus vaisto. Tai rodo, kad vaisto žymiai mažiau metabolizuojama pavartojus transderminių pleistrų nei jo išgėrus. Priklijavus transderminį pleistrą, metabolito NAP226-90 susidaro mažiau greičiausiai dėl to, kad šiuo atveju nevyksta ikisisteminis metabolizmas (pirminis kepenyse), priešingai nei vaisto išgėrus.

#### Eliminacija

Nepakitusio rivastigmino šlapime randa ma tik pėdsakų; priklijavus transderminį pleistrą, metabolitų išskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalavimo būdas. Paskyrus geriamojo <sup>14</sup>C-rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistas (> 90 %) pašalinama iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.

#### Senyvi asmenys

Amžius neturi jokios įtakos rivastigmino poveikiui Alzheimerio liga sergantiems ir rivastigmino transderminiais pleistrais gydomiems pacientams.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Rivastigmino transderminių pleistrų tyrimų kepenų veiklos sutrikimu sergantiems asmenims neatlikta. Pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, paskyrus geriamojo rivastigmino, jo  $C_{max}$  buvo apie 60 % didesnis, o AUC daugiau nei dvigubai didesnis lyginant su sveikais asmenimis.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Rivastigmino transderminių pleistrų tyrimų inkstų veiklos sutrikimu sergantiems asmenims neatlikta. Alzheimerio liga sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, paskyrus geriamojo rivastigmino, jo  $C_{max}$  ir AUC buvo daugiau nei dvigubai didesni negu sveikų savanorių; tačiau Alzheimerio liga sergančių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas,  $C_{max}$  ir AUC nepakito.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių geriamųjų ir vietiškai vartojamų dozių toksiškumo tyrimų su pelėmis, žiurkėmis, triušiais, šunimis ir mažosiomis kiaulėmis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, geriamųjų ir vietiškai vartojamų vaisto dozių skyrimas buvo ribotas dėl eksperimentinių gyvūnų modelių jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama 104 kartus didesnė dozė už numatomą klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas.

Skiriant didžiausią gerai toleruojamą geriamojo ir vietiškai vartojamo vaisto dozę pelėms ir geriamojo vaisto dozę žiurkėms, kancerogeniškumo nenustatyta. Rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo maždaug lygiavertė didžiausių rivastigmino kapsulių ir transderminių pleistrai dozių ekspozicijai žmonėms.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į patelių pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, teratogeninio rivastigmino poveikio nenustatyta. Specifinių transderminių vaisto formų tyrimų su vaikingomis gyvūnų patelėmis neatlikta.

Rivastigmino transderminiai pleistrai neturi fototoksinio poveikio. Kai kurių toksiškumo poveikio laboratorinių gyvūnų odai tyrimų metu nustatytas lengvas dirginamasis poveikis odai, taip pat ir kontroliniams gyvūnams. Tai rodytų galimą rivastigmino transderminių pleistrai savybę sukelti švelnią eritemą pacientams. Dirginamojo poveikio akims tyrimų metu vaisto patekus į triušių akis, rivastigminas sukėlė akių junginės paraudimą ir paburkimą, ragens drumstis ir vyzdžio susiaurėjimą; šie reiškiniai truko 7 dienas. Todėl priklijavę pleistrą, pacientai turėtų globėjai turi vengti liesti akis (žr. 4.4 skyrių).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Pleistro pagrindo sluoksnis:

- Poliesteris ir etil vinil acetatas

Vaistinio preparato matricos lipnantis sluoksnis:

- Akrilato kopolimeras.

- Izopropilo miristatas

Apsauginis nuplėšiamas sluoksnis:

- Poliesteris

### 6.2 Neuderinamumas

Nota, kad transderminis pleistras gerai prisiklijuotų, klijavimo vietos negalima tepti jokių kremų, losjonų ar pudrų.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Karščiui užsandarintas paketėlis pagamintas iš daugiasluoksnės popieriaus, aliuminio, akrilonitrilo-metakrilato kopolimero laminato. Kiekviename paketėlyje yra vienas transderminis pleistras.

Pakuotėje yra 7, 30, 60 arba 90 paketėlių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.5 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Panaudotus transderminius pleistrus reikia sulenkti per pusę lipniuojamą paviršiumi į vidų, įdėti į gamintojo paketėlį ir saugiai išmesti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. Panaudotus ar nepanaudotus transderminius pleistrus reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų arba grąžinti į vaistinė.

#### **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

#### **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

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

#### **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

## A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Enestia  
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel  
Belgija

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. Priedo I Vaistinio preparato charakteristikų santrauka 4.2 skyrius).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

### • Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Suteikiant šio vaistinio preparato rinkodaros teisę periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų nereikalaujama. Tačiau rinkodaros teisės turėtojas teikia šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus, jei preparatas įtrauktas į Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytą Sąjungos referencinių datų sąrašą (*EURD*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

### • Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 18.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PAVP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### • Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad po diskusijų ir susitarimo su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis, kiekvienoje valstybėje narėje, į kurią tiekiamas Rivastigmine 3M Health Care Ltd., pradedant tiekti bei vėliau tiekiant į rinką transderminius pleistrus visiems gydytojams, kurie, kaip tikimasi, gali išrašyti Rivastigmine 3M Health Care Ltd., būtų pateiktas informacijos paketas, kurio sudėtyje yra šie elementai:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Paciento atmintinė
- Nurodymai pateikti pacientams ir globėjams paciento atmintines

Paciento atmintinė turi apimti šiuos pagrindinius parnešimus:

- Nuimkite ankstesnį pleistrą prieš užklijuodami vieną naują pleistrą
- Tik vienas pleistras per dieną
- Nekarpykite pleistro dalimis

- Prispauskite pleistrą tvirtai toje vietoje delnu ne mažiau kaip 30 sekundžių
- Kaip naudoti paciento atmintinę registruojant pleistro aplikaciją ir nuėmimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas



**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

*Vaistinis preparatas neberegistruotas*

**A. ŽENKLINIMAS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 4,15 cm<sup>2</sup> transderminiame pleistre yra 7,17 mg rivastigmino ir atpalaiduojama 4,6 mg rivastigmino per 24 valandas.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra poliesterio, etil vinil acetato, akrilato kopolimero klijų ir izopropilo miristato.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 transderminiai pleistrai  
30 transderminių pleistrų  
60 transderminių pleistrų  
90 transderminių pleistrų

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti ant odos

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {mm.MMMM}

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transderminis pleistras  
rivastigminum  
Vartoti ant odos

**2. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm.MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)**

1 transderminis pleistras paketėlyje

**6. KITA**

Klijuokite vieną pleistrą per dieną. Nuimkite ankstesnės dienos pleistrą prieš klijuojant VIENĄ naują pleistrą.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 8,3 cm<sup>2</sup> transderminiame pleistre yra 14,33 mg rivastigmino ir atpalaiduojama 9,5 mg rivastigmino per 24 valandas.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra poliesterio, etil vinil acetato, akrilato kopolimero klijų ir izopropilo miristato.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 transderminiai pleistrai  
30 transderminių pleistrų  
60 transderminių pleistrų  
90 transderminių pleistrų

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti ant odos

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {mm.MMMM}

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transderminis pleistras  
rivastigminum  
Vartoti ant odos.

**2. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm.MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)**

1 transderminis pleistras paketėlyje

**6. KITA**

Klijuokite vieną pleistrą per vieną. Nuimkite ankstesnės dienos pleistrą prieš klijuojant VIENĄ naują pleistrą.



Vaistinis preparatas neberegistruotas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transderminis pleistras**  
**Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transderminis pleistras**  
rivastigminas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Kaip vartoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ir kam jis vartojamas

Veiklioji Rivastigmine 3M Health Care Ltd. medžiaga yra rivastigminas.

Rivastigminas priklauso vaistų, vadinamų cholinesterazės inhibitoriais, grupei. Pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija, tam tikros nervų ląstelės žūsta smegenyse ir dėl to sumažėja neuromediatoriaus acetilcholino (medžiagos, kuri leidžia nervų ląstelėms sąveikauti vieni su kita) kiekis. Rivastigminas blokuoja fermentus, kurie skaldo acetilcholiną: acetilcholinesterazę ir butirilcholinesterazę. Blokuodamas šiuos fermentus Rivastigmine 3M Health Care Ltd. sudaro sąlygas didėti acetilcholino kiekiui smegenyse, kuris padeda sumažinti Alzheimerio ligos simptomus.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. vartojamas Alzheimerio liga sergančių suaugusiųjų pacientų, kuriems yra lengva ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, progresuojantis smegenų sutrikimas, kuris palaipsniui pažeikia atmintį, protinius gebėjimus ir elgseną, gydymui.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

#### Rivastigmine 3M Health Care Ltd. vartoti negalima

- jeigu yra alergija rivastigminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums anksčiau yra pasireiškę alerginių reakcijų, vartojant panašaus tipo vaistų (karbamato darinių);
- jeigu Jums pasireiškė odos reakcija, kuri išplito už pleistro dydžio ribų, jeigu pasireiškė sunkesnė vietinė odos reakcija (pavyzdžiui, susidarė pūslelių, sustiprėjo odos uždegimas ar patinimas) arba jeigu šie požymiai nepraeina per 48 valandas nuo transderminio pleistro nuėmimo.

Apie tokius atvejus pasakykite gydytojui ir neklijuokite Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminio pleistro.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd.:

- jeigu Jums yra ar kada nors buvo nereguliarus širdies ritmas;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo aktyvi skrandžio opa;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo apsunkintas šlapinimasis;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo traukulių;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo astma ar sunki kvėpavimo sistemos liga;
- jeigu Jums pasireiškia drebėjimas;
- jeigu Jūsų kūno svoris per mažas;
- jeigu Jums sutrikusi kepenų veikla;
- jeigu Jums yra virškinimo trakto sutrikimų, tokių kaip šleikštulio jausmas (pykinimas), noras vemti (vėmimas) ir viduriavimas. Jeigu vėmimas ar viduriavimas tęsiasi ilgai, Jums gali pasireikšti dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas).

Tokiais atvejais gydytojas gali atidžiau stebėti Jus, vartojantį šį vaistą.

Jei pleistrų nevartojote keletą dienų, kito pleistro nekljuokite nepasitarę su gydytoju.

### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.

### **Kiti vaistai ir Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. gali sąveikauti su anticholinerginiais vaistais, kai kurie iš jų vartojami pilvo diegliams ar spazmams lengvinti (pvz., dicitominas), Parkinsono ligai gydyti (pvz., amantadinas) arba apsaugoti nuo supimo ligos (pvz., difenhidraminas, skopolaminas ar meklizinas).

Jei, vartojant Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminių pleistrų, Jums prireiktų operacijos, prieš ją būtinai pasakykite gydytojui, kad vartojate šio vaisto, nes pleistrai gali sustiprinti kai kurių raumenis atpalaiduojančių vaistų poveikį anestezijos metu.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisiugumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėščiosioms reikia įvertinti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminių pleistrų vartojimo naudą ir galimą poveikį vaisiui. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai yra būtina.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminių pleistrų vartojančiai moteriai žindyti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gydytojas Jums pasakys, ar dėl savo ligos galite saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminiai pleistrai gali sukelti alpimą ir didelį sumišimą. Jeigu Jums yra šių požymių, negalima vairuoti, dirbti su įrenginiais ar atlikti kitus dėmesio reikalaujančius veiksmus.

## **3. Kaip vartoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **SVARBU:**

- **Būtinai nuimkite ankstesnės dienos pleistrą prieš klijuojant NAUJĄ.**

- Tiktai vienas pleistras per parą.
- Pleistro negalima karpyti dalimis.
- Prispauskite pleistrą tvirtai toje vietoje delnu bent 30 sekundžių, kad pleistro kraštai gerai priliptų.

### Kaip pradėti gydymą

Gydytojas Jums pasakys, kuris Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminis pleistras Jums geriausiai tinka.

- Gydymas paprastai pradedamas nuo Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Rekomenduojama įprastinė paros dozė yra Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h. Jei gerai toleruojama, gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę į 13,3 mg/24 h (šio didesnio stiprumo transderminių pleistrų kol kas 3M Health Care Ltd. netiekia, tačiau jie gali būti tiekiami kitų rinkodaros teisės turėtojų).
- Vienu metu vartokite tik vieną Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą, jį pakeiskite kitu po 24 valandų.

Gydymo eigoje gydytojas gali koreguoti vaisto dozę pagal Jūsų individualius poreikius.

Jei pleistrų neavartojote tris dienas, kito pleistro neklijuokite prieš tai nepasitarę su gydytoju. Galima tęsti gydymą ta pačia transderminio pleistro doze, jei gydymas buvo nutrauktas mažiau nei tris dienas. Kitu atveju gydytojas atnaujins Jūsų gydymą Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h doze.

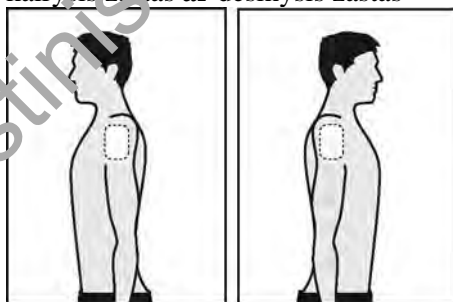
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. galima vartoti su maistu, gėrimais ir alkoholiu.

### Kur klijuoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą

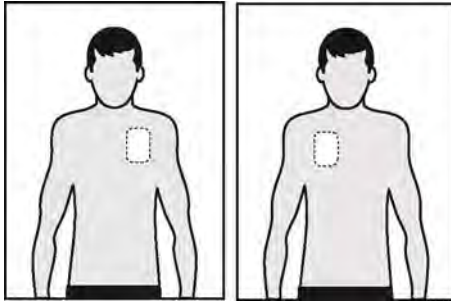
- Prieš klijuodami pleistrą įsitikinkite, kad oda yra švari, sausa ir kad toje vietoje nėra plaukų, nepatepta jokia pudra, aliejumi, drėkinamąja priemone ar losjonu, kurie gali trukdyti pleistrui tinkamai prilipti prie odos, neįdrėksta, neišbeta ir (ar) nėra sudirginta.
- **Prieš klijuojant naują pleistrą kruopščiai nuimkite jau esantį.** Esant ant kūno keliems pleistrams, Jūs galite gauti padidintą vaisto kiekį, kuris gali būti pavojingas.
- Klijuokite **VIENĄ** pleistrą per parą ir **TIK** ant **VIENOS** vietos, kaip nurodyta toliau pateiktoje schemoje:

**Kas 24 valandas nuimkite seną pleistrą prieš klijuodami VIENĄ naują pleistrą ir TIK ant VIENOS vietos kaip parodyta schemoje**

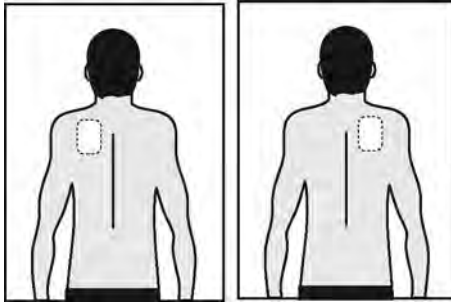
- kairysis žastas **ar** dešinysis žastas



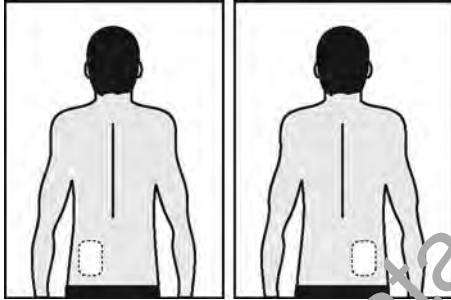
- krūtinės laštos odos kairėje **arba** dešinėje (**ant krūtų odos neklijuokite**)



- viršutinės nugaros dalies odos kairėje **arba** dešinėje



- apatinės nugaros dalies oda kairėje **arba** dešinėje



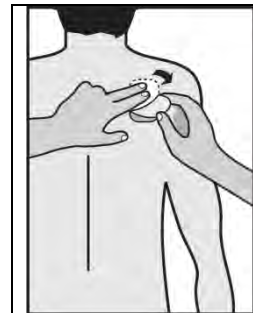
Keisdami pleistrą kitu, Jūs privalote pašalinti ankstesnės dienos pleistrą, kiekvieną kartą naująjį klijuokite vis kitoje odos vietoje (pavyzdžiui, vieną dieną klijuokite dešinėje kūno pusėje, o kitą dieną – kairėje, taip pat vieną dieną klijuokite viršutinėje kūno dalyje, o kitą – žemiau). Toje pačioje odos srityje pleistro negalima klijuoti dažniau kaip kas 14 dienų.

#### **Kaip klijuoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą**

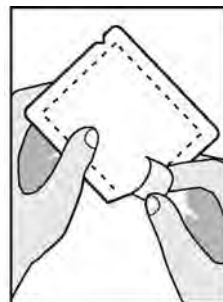
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleistrai yra skaidrūs arba pusskaidriai plastikiniai prie odos prilimpantys pleistrai. Kiekvienas pleistras įpakotas paketėlyje, kur yra apsaugotas iki panaudojimo. Paketėlį atidarykite ir pleistrą išimkite tik prieš pat jį priklijuodami.

Kuoopšiai pašalinkite ankstesnį pleistrą, prieš klijuodami naują.

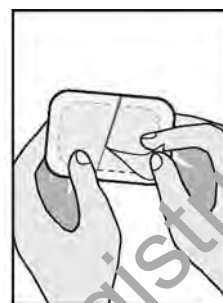
Tiems pacientams, kurie pirmą kartą pradeda gydymą ir pacientams atnaujinantiems gydymą Rivastigmine 3M Health Care Ltd. po pertraukos, prašome pradėkite nuo antrojo piešinio.



- Kiekvienas pleistras įpakuotas atskirame apsauginiame paketėlyje. Paketėlį atidarykite tik tuomet, kai esate pasiruošę priklijuoti pleistrą. Nuplėškite paketėlį kaip parodyta, atidarykite ir išimkite pleistrą iš paketėlio. Norėdami atidaryti paketėlį galite plėšti dvejose vietose.



- Lipnųjį pleistro paviršių dengia apsauginė plėvelė. Nuimkite vieną pusę apsauginės plėvelės, nelieskite lipniosios pleistro pusės pirštais.



- Priklijuokite lipniąją pleistro pusę ant viršutinės ar apatinės nugaros dalies, žasto arba krūtinės odos ir tuomet nuimkite kitą apsauginės plėvelės dalį.



- Prispauskite pleistrą tvirtai toje vietoje delnu bent 30 sekundžių, kad pleistro kraštai gerai priliptų.

Jei Jums bus patogiau, galite ant pleistro plonu tušinuku užrašyti, pavyzdžiui, savaitės dieną.



Pleistrą reikia nešioti nuolat iki tol, kol ateis laikas jį pakeisti nauju. Klijuodami naują pleistrą, Jūs galite išbandyti skirtingas vietas, kad rastumėte Jums patogias ir tas, kur drabužiai netrins pleistro.

### **Kaip nuimti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą**

Švelniai patraukite vieną pleistro kraštą ir jį lėtai nuimkite nuo odos. Tuo atveju, kai lipnūs likučiai lieka ant Jūsų odos, atsargiai drėkinant vietą šiltu vandeniu ir švelniu muilu, ar naudojant vaikišką aliejų, pašalinkite tai. Negalima naudoti alkoholio ar kitų tirpinančių skysčių (nagų lako nuėmėjo ar kitų tirpiklių).

Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu kiekvieną kartą pašalinus pleistrą. Jeigu naudojant pleistrą palietėte akis ar jei akys paraudo, nedelsiant gausiai plaukite vandeniu ir, jei simptomai neišnyksta, kreipkitės patarimo į specialistą.

### **Ar galima nešioti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą prausiantis, plaukiojant ar deginantis saulėje?**

- Maudymasis, plaukiojimas ar prausimasis duše neturėtų paveikti pleistro. Įsitikinkite, kad šiais atvejais pleistras neatsiklijavo.
- Negalima leisti, kad pleistrą ilgą laiką veiktų išoriniai šilumos šaltiniai (pvz. negalima ilgą laiką degintis saulėje, būti saunoje ar soliariume).

### **Ką daryti, jei pleistras nukrito**

Jei pleistras nukrito, likusiam laikui priklijuokite naują pleistrą; o pastarąjį pakeiskite kitą dieną įprastu laiku.

### **Kada ir kaip ilgai vartoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą**

- Kad gydymas būtų veiksmingas, klijuokite naują pleistrą kiekvieną dieną, pageidautina tuo pačiu metu.
- Vienu metu vartokite tik vieną Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transderminį pleistrą. Jį pakeiskite kitu po 24 valandų.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dozę?**

Jei atsitiktinai priklijavote daugiau nei vieną pleistrą, nuimkite visus pleistrus nuo odos ir pasakykite apie tai gydytojui. Jums gali prireikti medicinos pagalbos. Kai kuriems žmonėms, atsitiktinai pavartojusiems per didelę Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dozę, pasireiškė pykinimas (šleikštulio pojūtis), vėmimas, viduriavimas, padidėjęs kraujospūdis ir haliucinacijos. Taip pat gali būti suretėjęs širdies susitraukimų dažnis ir alpimas.

### **Pamiršus pavartoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

Jei pastebėjote, kad pamiršote priklijuoti pleistrą, padarykite tai nedelsiant. Naują pleistrą galite klijuoti kitą dieną įprastu laiku. Pamiršus priklijuoti pleistrą, vėliau vietoj jo dviejų pleistrų klijuoti negalima.

### **Nustojus vartoti Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

Jei nustojote vartoti pleistrus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinių reiškinių dažniau pasireiškia pradėjus vartoti vaistą ar padidinus jo dozę. Kai Jūsų organizmas prisirpas prie vaisto, šalutiniai reiškiniai paprastai iš lėto išnyks.

**Jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių, kurie gali tapti sunkiais, nuimkite pleistrą ir nedelsiant pasakykite gydytojui.**

**Dažni** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Apetito praradimas
- Svaigulys
- Sujaudinimas ar mieguistumas
- Šlapimo nelaikymas (negalėjimas išlaikyti atitinkamo kiekio šlapimo)

**Nedažni** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 100)

- Sutrikęs širdies ritmas (pavyzdžiui, sulėtėjęs širdies ritmas)
- Nesamų daiktų matymas (haliucinacijos)
- Skrandžio opa

- Dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas)
- Hiperaktyvumas (didelis aktyvumas, neramumas)
- Agresija

**Reti** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 1 000)

- Kritimas

**Labai reti** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 10 000)

- Rankų ar kojų sąstingis
- Rankų drebinimas

**Dažnis nežinomas** (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- Pleistro vartojimo vietos alerginės reakcijos (pavyzdžiui, pūslių susidarymas ar odos uždegimas)
- Sunkėjantys Parkinsono ligos simptomai (pavyzdžiui, drebinimas, sąstingis ir kojų vėlimas)
- Kasos uždegimas (pasireiškia tokiais simptomais kaip stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai su šleikštulio jausmu (pykinimu) ar noru vemti (vėmimu))
- Greitas arba netolygus širdies plakimas
- Padidėjęs kraujospūdis
- Traukuliai (priepuoliai)
- Kepenų veiklos sutrikimas (pageltusi oda, pageltę akių baltymai, tamsūs šlapimai patamsėjęs šlapimas arba nepaaiškinami pykinimas, vėmimas, nuovargis ir apetito netekimas)
- Pakitę kepenų veiklą atspindintys tyrimų rodikliai
- Neramumo pojūtis

Jeigu pastebėsite bet kurį iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių, nuimkite pleistrą ir nedelsiant pasakykite gydytojui.

**Kiti šalutiniai reiškiniai, kurių pastebėta vartojant Kivastigmine 3M Health Care Ltd. kapsulių ir kurių gali pasireikšti vartojant pleistrus**

**Dažni** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Seilių perteklius
- Apetito netekimas
- Neramumo pojūtis
- Bendras negalavimas
- Drebulys ar sumišinimas
- Padidėjęs prakaitavimas

**Nedažni** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 100)

- Neregulius širdies susitraukimų dažnis (pvz., pagreitetą širdies ritmą)
- Sutrikęs miegas
- Atsitiktiniai kritimai

**Reti** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 1 000)

- Traukuliai (priepuoliai)
- Žarnyno opa
- Krūtinės ląstos skausmas, kuris gali būti sukeltas širdies kraujagyslių spazmo

**Labai reti** (pasireiškia ne dažniau kaip 1 žmogui iš 10 000)

- Padidėjęs kraujospūdis
- Kasos uždegimas (pasireiškia tokiais požymiais kaip stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai su pykinimu ir vėmimu)
- Kraujavimas iš virškinimo trakto (atsiranda kraujas išmatose ar vėmimas su krauju)
- Nesamų daiktų matymas (haliucinacijos)



- Kai kuriems žmonėms pasireiškė labai stiprus vėmimas, dėl kurio atsirado stemplės (burną su skrandžiu jungiančio vamzdelio) plyšimas

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir paketėlio nurodytam po „Tinka iki/EXP“ tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad pleistras būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Negalima vartoti pleistro, jei jis pažeistas ar yra lietimosi žymių.
- Nuėmę pleistrą, jį sulenkite pusiau, lipniaisiais paviršiais į vidų ir juos sulipinkite. Panaudotą pleistrą įdėkite į jo paketėlį ir išmeskite taip, kad nepasiektų vaikai. Nuėmę pleistrą, nelieskite pirštais akių, o rankas nuplaukite muilu ir vandeniu. Jei buitinės atliekos Jūsų bendruomenėje deginamos panaudotą pleistrą galite išmesti su šiomis atliekomis. Kitu atveju panaudotus pleistrus grąžinkite į vaistinę, pageidautina gamintojo pakuotėje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Rivastigmine 3M Health Care Ltd. sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra rivastigminas
  - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transderminis pleistras: kiekvienas transderminis pleistras per 24 valandas atpalaiduoja 4,6 mg rivastigmino; viename 4,15 cm<sup>2</sup> pleistre yra 1,1 mg rivastigmino.
  - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transderminis pleistras: kiekvienas transderminis pleistras per 24 valandas atpalaiduoja 9,5 mg rivastigmino; viename 8,3 cm<sup>2</sup> pleistre yra 14,33 mg rivastigmino.
- Pagalbinės medžiagos yra: poliesteris, etil-vinilacetatas, akrilato kopolimeras, lipni medžiaga, izopropilo miristatas.

### **Rivastigmine 3M Health Care Ltd. išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Transderminis pleistras yra stačiakampio formos užapvalintais kampais, apytikriai 2,5 cm x 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6/24h transderminis pleistras) ir 3,5 cm x 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5/24h transderminis pleistras)

Kiekvienas transderminis pleistras yra sudarytas iš trijų sluoksnių: išorinio sluoksnio, lipnaus sluoksnio, kuriame yra veiklioji medžiaga, ir skaidrios nuplėšiamos apsauginės plėvelės. Išorinis sluoksnis skaidrus ar pusiau skaidrus, kuriame yra ženklimas R5 (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6/24h transderminis pleistras) arba R10 (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5/24h transderminis pleistras).

Kiekvienas transderminis pleistras įpakotas atskirame paketėlyje. Pakuotėje yra 7, 30, 6 ir 90 paketėlių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Rinkodaros teisės turėtojas**

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

**Gamintojas**

Enestia  
Klöcknerstraat 1  
3930 Hamont-Achel  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas