

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs transdermāls plāksteris atbrīvo 4,6 mg rivastigmīna 24 stundu laikā. Katrs 4,15 cm² transdermāls plāksteris satur 7,17 mg rivastigmīna (*Rivastigminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Transdermāls plāksteris

Taisnstūrveida plāksteri ar noapaļotām malām; plāksteru izmērs ir apmēram 2,5 cm x 1,8 cm. Katrs plāksteris sastāv no noplēšama, caurspīdīga slāņa ar līniju atplēšanai, iedarbīgā slāņa, kas satur aktīvās vielas lipīgu matricu, un aizsargājoša pamatslāņa. Pamatslānis ir caurspīdīgs un marķēts ar "R5", kas atkārtojas pa visu virsmu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vieglas vai vidēji smagas Alzheimerā demences simptomātiska ārstēšana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jākontrolē ārstam ar pieredzi Alzheimerā demences diagnostikā un ārstēšanā. Slimības diagnoze jāuzstāda atbilstoši pasīvējam vadlīnijām. Tāpat kā sākot lietot jebkādas zāles pacientiem ar demenci, terapiju ar rivastigmīnu drīkst uzsākt tikai tadā gadījumā, ja ir pieejams aprūpētājs, kurš uzraudzīs, vai pacients lieto zāles regulāri, kā arī uzraudzīs terapiju.

Devas

Transdermālie plāksteri	Rivastigmīna <i>in vivo</i> atbrīvošanās ātrums 24 stundu laikā
Rivastigmīns 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmīns 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmīns 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Pašlaik nav reģistrēts Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermālais plāksteris, šis zāļu stiprums var būt pieejams no citiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem.

Sākuma deva

Terapiju uzsāk ar 4,6 mg/24 h

Uzturošā deva

Pēc vismaz četrām nedēļām un, ja terapijai ir laba panesamība, ko apstiprina arī ārstējošais ārsts, 4,6 mg/24 h devu var palielināt līdz 9,5 mg/24 h, kas ir ieteicamā efektīvā dienas deva, un tās lietošana jāturpina tik ilgi, cik vien pacientam novērojama terapeitiskā efektivitāte.

Devas palielināšana

9,5 mg/24 h ir ieteicamā efektīvā dienas deva, un tās lietošana jāturpina tik ilgi, cik vien pacientam novērojama terapeitiskā efektivitāte. Ja panesamība ir laba un ne ātrāk kā pēc sešu nedēļu ilgas 9,5 mg/24 h devas lietošanas, ārstējošais ārsts var apsvērt devas palielināšanu līdz 13,3 mg/24 h pacientiem, kuriem novērojami nozīmīgi izziņas traucējumi (piemēram, samazināti mini mentālā stāvokļa novērtēšanas skalas (*Mini mental state examination* – MMSE) rādītāji) un/vai funkcionālas novirzes (atbilstoši ārsta uzskatiem), lietojot ieteicamo efektīvo dienas devu - 9,5 mg/24 h (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Rivastigmīna lietošanas sniegtais klīniskais ieguvums ir regulāri jāpārvērtē. Nepieciešamība pārtraukt terapiju ir jāapsver arī tad, kad, lietojot optimālo devu, vairs nav novērojama terapeitiskā efektivitāte.

Ja novēro kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, terapija īslaicīgi jāpārtrauc, līdz šīs blakusparādības izzūd. Ja terapija ar transdermālajiem plāksteriem tiek pārtraukta tikai dažas dienas, to var atsākt ar tādu pašu devu. Pretējā gadījumā terapija jāatsāk ar 4,6 mg/24 h

Terapijas maiņa no kapsulām vai šķīduma iekšķīgai lietošanai uz transdermālajiem plāksteriem
Pamatojoties uz iekšķīgi un transdermāli lietota rivastigmīna līdzīgo iedarbību (skatīt 5.2 apakšpunktu), pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivastigmīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai, var sekojoši mainīt terapiju uz Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālajiem plāksteriem:

- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 3 mg rivastigmīna dienā, var mainīt terapiju uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 6 mg rivastigmīna dienā, var mainīt terapiju uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 9 mg rivastigmīna dienā un kura stāvoklis ir stabils un panesamība ir laba, var mainīt terapiju uz 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem. Ja pacientam, kurš iekšķīgi lieto 9 mg rivastigmīna dienā, stāvoklis nav stabils un panesamība nav laba, terapiju ieteicams mainīt uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 12 mg rivastigmīna dienā, var mainīt terapiju uz 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.

Pēc terapijas maiņas uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem, ja to ārstēšana uzrādījusi labu panesamību pēc vismaz četru nedēļu lietošanas, 4,6 mg/24 h deva jāpalielina līdz 9,5 mg/24 h, kas ir ieteicamā efektīvā deva.

Pirmo transdermālo plāksteri ieteicams lietot nākamā dienā pēc pēdējās iekšķīgās devas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

- **Pediatriskā populācija:** Nav atbilstošu indikāciju rivastigmīna lietošanai, lai ārstētu Alzheimerā slimību pediatriskās populācijas pacientiem.
- **Pacienti ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg:** Īpaša piesardzība jāievēro, palielinot devu pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg, ja tā lielāka par ieteicamo efektīvo devu 9,5 mg/24 h (skatīt 4.4 apakšpunktu). Šiem pacientiem var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ.
- **Aknu darbības traucējumi:** Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā iedarbība ir pastiprināta, kā tas novērots, lietojot iekšķīgi lietojamas zāļu formas, rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu atbilstoši individuālajai panesamībai, jo pacientiem ar būtiskiem aknu darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktus).
- **Nieru darbības traucējumi:** Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā iedarbība ir pastiprināta, kā tas novērots, lietojot iekšķīgi lietojamas zāļu formas, rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu atbilstoši individuālajai panesamībai, jo pacientiem ar būtiskiem nieru darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktus).

Lietošanas veids

Transdermālie plāksteri jālieto vienu reizi dienā uz tīras, sausas, nebojātas, veselās ādas bez apmatojuma, uz muguras augšējās vai apakšējās daļas, augšdelma vai krūšu kurvja, vietā, kur to nevar noberzt pārāk ciešs apģērbs. Transdermālo plāksteri nav ieteicams lietot uz augšstilba vai vēdera sakarā ar rivastigmīna samazināto biopieejamību, ko novēro, lietojot transdermālo plāksteri uz šīm ķermeņa daļām.

Transdermālo plāksteri nedrīkst lietot uz sārtas, kairinātas vai iegrieztas ādas. Lai samazinātu iespējamo ādas kairinājuma risku, jāizvairās no atkārtotas transdermālā plāksteru lietošanas tieši uz tā paša ādas apvidus 14 dienu laikā.

Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē par svarīgiem lietošanas norādījumiem:

- Pirms jauna plāksteru uzlikšanas, jānoņem iepriekšējās dienas plāksteris (skatīt 4.9 apakšpunktu).
- Plāksteris jāaizstāj ar jaunu pēc 24 stundām. Vienā reizē drīkst lietot tikai vienu plāksteri (skatīt 4.9 apakšpunktu).
- Plāksteris stingri jāpiespiež ādai ar rokas plaukstu vismaz 30 sekundes, līdz tā malas ir labi pielipušas.
- Ja plāksteris atlīmējas, atlikušajai dienas daļai drīkst uzlikt jaunu, pēc tam to aizvietojo ar nākamajā dienā parastajā laikā.
- Plāksteri var lietot ikdienas situācijās, arī mazgājoties vai karstā laikā.
- Plāksteri nedrīkst pakļaut ārējiem karstuma avotiem (piemēram, saules gaisma, pirts, solārijs) ilgstošu laika periodu.
- Plāksteri nedrīkst sagriezt gabalos.

4.3 Kontrindikācijas

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu (rivastigmīnu), citiem karbamātu atvasinājumiem vai hebekuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē esošas reakcijas aplikācijas vietā pēc rivastigmīna plāksteru lietošanas, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe parasti pieaug, lietojot lielākas devas, it īpaši mainot devu. Ja terapija tiek pārtraukta uz vairāk nekā dažām dienām, tā jāatsāk ar 4,6 mg/24 h

Nepareiza zāļu lietošana un kļūdas dozēšanā, kas izraisa pārdozēšanu

Nepareiza zāļu lietošana un kļūdas dozēšanā ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem ir izraisījušas smagas blakusparādības; dažos gadījumos bija nepieciešama hospitalizācija un retos gadījumos iestājās nāve (skatīt 4.9 apakšpunktu). Vairums gadījumu, kad zāles lietotas nepareizi, un kļūdas dozēšanā saistītas ar vecā plāksteru nenoņemšanu, uzliekot jaunu, un vairāku plāksteru lietošana vienlaicīgi. Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē par svarīgiem Rivastigmīna 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteru lietošanas norādījumiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja, ir atkarīgi no devas un var rasties galvenokārt, uzsākot terapiju un/vai palielinot devu (skatīt 4.8 apakšpunktu). Sievietēm šīs nevēlamās blakusparādības novēro biežāk. Pacientus, kuriem attīstās ilgstošas vemšanas vai caurejas izraisītas dehidratācijas pazīmes vai simptomi, ja stāvoklis savlaicīgi diagnosticēts un ārstēts, var ārstēt ar intravenozu šķīduma ievadi un devas samazināšanu vai pārtraukšanu. Dehidratācija var būt saistīta ar smagām komplikācijām.

Ķermeņa masas samazināšanās

Pacientiem ar Alcheimera slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tajā

skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar ķermeņa masas samazināšanos šiem pacientiem. Terapijas laikā ar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālajiem plāksteriem jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Citas blakusparādības

Nozīmējot Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālos plāksterus, piesardzība jāievēro:

- pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu vai impulsu pārvades traucējumiem (sinuatriālā blokāde, atrioventrikulāra blokāde) (skatīt 4.8 apakšpunktu)
- pacientiem ar akūtu kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu vai pacientiem ar noslieci uz šo stāvokļu attīstību, jo rivastigmīns var pastiprināt kuņģa sekrēciju (skatīt 4.8 apakšpunktu)
- pacientiem ar aktīvu kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu, vai arī pacientiem ar noslieci uz šo stāvokļu attīstību, jo rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju (skatīt 4.8 apakšpunktu).
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir astma vai obstruktīvas plaušu slimības.

Ādas reakcijas aplikācijas vietā

Pēc rivastigmīna plāksteru lietošanas var rasties ādas reakcijas aplikācijas vietā, un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Pacienti un viņu aprūpētāji atbilstoši jāinformē.

Šīs reakcijas pašas par sevi neliecina par sensibilizāciju. Tomēr rivastigmīna plāksteru lietošana var izraisīt alerģisku kontaktdermatītu.

Alerģiska kontaktdermatīta iespējamība jāapsver, ja reakcijas aplikācijas vietā izplatās tālāk par plāksteru robežām, ja pazīmes liecina par lokālo reakciju pastiprināšanos (piemēram, eritēmas, tūskas, pūtīšu, pūslīšu pastiprināšanās) un, ja 48 stundu laikā pēc plāksteru noņemšanas simptomi būtiski neuzlabojas. Šajos gadījumos terapiju vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem attīstās reakcijas aplikācijas vietā, kas liecina par rivastigmīna plāksteru izraisītu alerģisku kontaktdermatītu, un kuriem joprojām nepieciešama ārstēšana ar rivastigmīnu, terapijas maiņu uz ārstēšanu ar rivastigmīna iekšķīgi lietojamām zāļu formām drīkst veikt tikai pēc negatīvu alerģijas pārbažu rezultātu saņemšanas un rūpīgas medicīniskas kontroles apstākļos. Iespējams, ka daži pacienti, kuriem pēc rivastigmīna plāksteru lietošanas ir attīstījusies paaugstināta jutība pret rivastigmīnu, nevarēs lietot nevienu rivastigmīna zāļu formu.

Pēc reģistrācijas periodā retos gadījumos ziņots par diseminētām ādas paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, lietojot rivastigmīna neatkarīgi no lietošanas veida (iekšķīgi, transdermāli). Šajos gadījumos terapiju vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Citi brīdinājumi un piesardzības pasākumi

Rivastigmīns var pastiprināt vai izraisīt ekstrapiramidālos simptomus.

Pēc Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteru lietošanas jāizvairās no roku saskares ar acīm (skatīt 5.3 apakšpunktu). Pēc plāksteru noņemšanas rokas jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Gadījumā, ja notikusi saskare ar acīm vai arī pēc apiešanās ar plāksteri acis kļūst sārtas, nekavējoties skalojiet tās ar lielu daudzumu ūdens un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja simptomi neizzūd.

Īpašas pacientu grupas:

- Pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ (skatīt 4.2 apakšpunktu). Šiem pacientiem deva jāpalielina piesardzīgi un jānovēro, vai nerodas blakusparādības (piemēram, izteikti slikta dūša vai vemšana), kā arī gadījumā, ja rodas šīs blakusparādības, jāapsver uzturošās devas samazināšana līdz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Aknu darbības traucējumi: Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktus). Šiem pacientiem jāapsver 4,6 mg/24 h transdermālā plāksteru lietošana kā sākuma devu un **maksimālo** devu.

- Nieru darbības traucējumi: Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktus). Šiem pacientiem jāapsver 4,6 mg/24 h transdermālā plāksteru lietošana kā sākuma devu un maksimālo devu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti specifiski mijiedarbības pētījumi ar Rivastigmīnu 3M Health Care Ltd. transdermālajiem plāksteriem.

Kā holīnesterāzes inhibitors, anestēzijas laikā rivastigmīns var pastiprināt sukcinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Izvēloties anestēzijas līdzekļus, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas pielāgošanu vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ņemot vērā rivastigmīna farmakodinamisko darbību, to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām holīnomimētiskām vielām, un tas varētu traucēt arī antiholīnērgisko līdzekļu iedarbību.

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu un digoksīnu, varfarīnu, diazepāmu vai fluoksetīnu. Varfarīna inducētā protrombīna laika palielināšanās nav saistīta ar iekšķīgi lietojama rivastigmīna lietošanu. Pēc vienlaicīgas digoksīna un iekšķīgi lietojama rivastigmīna lietošanas nenovēro nevēlamu ietekmi uz sirds impulsu pārvadi.

Rivastigmīna lietošana vienlaicīgi ar bieži nozīmētām zālēm, piemēram, antacīdiem, pretvemšanas līdzekļiem, pret diabētu līdzekļiem, centrālas darbības antihipertensīviem līdzekļiem, beta blokatoriem, kalcija kanālu blokatoriem, inotropiem līdzekļiem, zālēm steroīdu ārstēšanai, nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, estrogēniem, pretsāpju līdzekļiem, benzodiazepīniem un antihistamīna līdzekļiem, neizraisa rivastigmīna kinētikas pārmaiņas vai palielinātu klīniski nozīmīgu blakusparādību risku.

Atbilstoši šo zāļu metabolismam, metaboliska mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama, lai gan rivastigmīns var nomākt citu vielu butīlholīnesterāzes medīto metabolismu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pieejama klīniskā informācija par rivastigmīna lietošanu grūtniecēm. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērota ilgāka grūsnība. Rivastigmīnu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus.

Barošana ar krūti

Rivastigmīns izdalās dzīvnieku mātišu pienā. Nav zināms, vai rivastigmīns izdalās mātes pienā cilvēkiem, tāpēc sievietes, kuras lieto rivastigmīnu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Žurkām un suņiem nav novērota ietekme uz auglību un embrija/augļa attīstību, izņemot gadījumus, kad lietotā deva bija toksiska mātītei.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Alcheimera slimība var pakāpeniski pavājināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Turklāt, rivastigmīns var izraisīt ģīboni un delīriju. Tā rezultātā rivastigmīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādējādi pacientu ar demenci, kuri saņem rivastigmīnu, spēja turpināt vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, regulāri jāizvērtē ārstējošajam ārstam.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības, lietojot rivastigmīna transdermālos plāksterus, ir ādas reakcijas aplikācijas vietā (parasti viegla vai vidēji smaga eritēma aplikācijas vietās). Nākamās biežāk novērojamas blakusparādības ir saistītas ar kuņģa-zarnu traktu, tajā skaitā slikta dūša un vemšana.

1. tabulā blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām un sastopamības biežuma kategorijām. Sastopamības biežuma kategorijas ir noteiktas izmantojot sekojošu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$); ļoti reti ($< 1/10,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādību uzskaitījums tabulas formā

1. tabulā atspoguļotas blakusparādības, par kurām ziņots 854 pacientiem ar Alzheimeru demenci, kuri tika ārstēti randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo un aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem 24-48 nedēļas, kā arī tām, par kurām ziņots pēcreģistrācijas pieredzē.

1 tabula

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija, samazināta apetīte
Retāk	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Trauksme, depresija, delīrijs, uzbudinājums
Retāk	Agresivitāte
Nav zināmi	Halucinācijas, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Galvassāpes, ģībenis, reibonis
Retāk	Psihomotora hiperaktivitāte
Ļoti reti	Ekstrapiramidāli simptomi
Nav zināmi	Parkinsona slimības pasliktināšanās, krampji
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Bradikardija
Nav zināmi	Arīoventrikulāra blokāde, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija, sāpes vēderā
Retāk	Kuņģa čūla
Nav zināmi	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hepatīts, paaugstināti aknu funkcionālo analīžu rezultāti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi
Nav zināmi	Nieze, eritēma, nātrene, pūšļi, alerģisks dermatīts, diseminētas ādas paaugstinātas jutības reakcijas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Urīna nesaturēšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Ādas reakcijas aplikācijas vietā (piemēram, eritēma aplikācijas vietā, nieze aplikācijas vietā, tūska aplikācijas vietā, dermatīts aplikācijas vietā, ādas kairinājums aplikācijas vietā), astēniski stāvokļi (piemēram, nespēks, astēnija), drudzis, ķermeņa masas samazināšanās
Reti	Kritieni

Izvēlēto blakusparādību raksturojums

Iepriekš minētajos placebo kontrolētos pētījumos, lietojot devas, kas lielākas par 13,3 mg/24 h, biežāk, nekā lietojot 13,3 mg/24 h vai placebo, tika novērots bezmiegs un sirds mazspēja, kas liecina par saistību ar lietoto devu. Tomēr šīs blakusparādības neradās biežāk, lietojot 13,3 mg/24 h rivastigmīna transdermālos plāksterus, salīdzinājumā ar placebo.

Sekojošas blakusparādības tika novērotas tikai pēc rivastigmīna kapsulu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas, un netika novērotas klīniskos pētījumos ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem: miegainība, nespēks, trīce, apjukums, pastiprināta svīšana (bieži); divpadsmitpirkstu zarnas čūla, stenokardija (reti); kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ļoti reti); un daži stipras vemšanas gadījumi, kas izraisīja barības vada plīsumu (nav zināmi).

Ādas kairinājums

24 nedēļu dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā katrā vizītē tika mērītas ādas reakcijas, izmantojot ādas kairinājuma vērtējuma skalu, kas reakcijas aplikācijas vietā - eritēma, tūska, ādas lobīšanās, plaisas, nieze un sāpju/dzeloša/dedzinoša sajūta - iedalīja pēc smaguma pakāpes. Visbiežāk novērotie simptomi bija eritēma, kas vairākumam pacientu izzuda 24 stundu laikā. 24 nedēļu dubultmaskētajā pētījumā visbiežāk novērotie simptomi (atbilstoši ādas kairinājuma vērtējuma skalai) pēc rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru lietošanas bija ļoti viegla (21,8%), viegla (12,5%) vai vidēji smaga (6,5%) eritēma vai ļoti neliela (11,3%), neliela (7,3%) vai vidēji stipra (5,0%) nieze. Visbiežāk novērotie smagie simptomi pēc rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru lietošanas bija nieze (1,7%) un eritēma (1,1%). Vairums ādas blakusparādību izpaudās tikai aplikācijas vietā, un to dēļ rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru grupā lietošanu pārtrauca tikai 2,4% pacientu.

48 nedēļu aktīvi kontrolētā klīniskā pētījumā ādas kairinājuma gadījumi tika uzskaitīti, kad pacients vai aprūpes speciālists ziņoja par nevēlamām blakusparādībām. Dubultmaskēta pētījuma pirmo 24 nedēļu laikā visbiežāk novērotie ādas kairinājuma gadījumi ar rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem un rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem bija attiecīgi eritēma aplikācijas vietā (5,7% pret 4,6%) un nieze aplikācijas vietā (3,6% pret 2,8%). Procentuālais īpatsvars ar laiku samazinājās (>24 nedēļas) abās, gan rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālo plāksteru, gan rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru, terapijas grupās: attiecīgi eritēma aplikācijas vietā (0,8% pret 1,6%) un nieze aplikācijas vietā (0,4% pret 1,2%). Terapiju dēļ niezes aplikācijas vietā pārtrauca 1,1% pacientu katrā terapijas grupā 48 nedēļu ilgās dubultmaskētas ārstēšanas fāzes laikā. Reakcijas aplikācijas vietā pārsvarā bija vieglas vai vidēji smagas, un tika novērtētas kā smagas mazāk nekā 2% pacientu.

Nav iespējams veikt tiešu ādas kairinājuma gadījumu pakāpes salīdzinājumu, par kuriem tika ziņots katrā no šiem pētījumiem, jo tika izmantotas dažādas datu ievākšanas metodes.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu ar iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu nav saistīti ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem, un gandrīz visi šie pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja. Ja simptomi parādījās, to izpausmes bija slikta dūša, vemšana un caureja, hipertensija vai halucinācijas. Sakarā ar zināmo holīnesterāzes inhibitoru vagotonisko ietekmi uz sirds ritmu, iespējama arī bradikardija un/vai ģībonis. Vienā gadījumā bija lietoti 46 mg rivastigmīna iekšķīgi; pēc konservatīvas terapijas 24 stundu laikā pacients atlaba pilnībā. Pēc reģistrācijas periodā ziņots par pārdozēšanas gadījumiem saistībā ar rivastigmīna transdermālo plāksteru nepareizu/kļūdainu devu lietošanu (vairāku

plāksteru lietošana vienlaicīgi). Šajos ziņojumos uzskaitītie tipiskie simptomi ir līdzīgi tiem, ko novēro pēc iekšķīgi lietojamo rivastigmīna zāļu formu pārdozēšanas.

Terapija

Tā kā rivastigmīna plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 3,4 stundas un acetilholīnesterāzes nomākums ilgst apmēram 9 stundas, asimptomātiskas pārdozēšanas gadījumā ieteicams nekavējoties noņemt visus Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālos plāksterus un turpmāko 24 stundu laikā transdermālo plāksteri nelietot. Ja pārdozēšana ir izraisījusi izteikti slikto dūšu un stipru vemšanu, jāapsver nepieciešamība lietot pretvemšanas līdzekļus. Nepieciešamības gadījumā, parādoties citām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša simptomātiska terapija.

Smagas pārdozēšanas gadījumā var lietot atropīnu. Ieteicamā sākuma deva ir 0,03 mg/kg atropīna sulfāta intravenozi, un nākamo atropīna devu lielums ir atkarīgs no pacienta klīniskās atbildes reakcijas. Skopolamīnu nav ieteicams izmantot kā antidotu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiski līdzekļi, antiholīnesterāzes, ATK kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibītors. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnerģisko neironu izdalītā acetilholīna noārdēšanos, atvieglo holīnerģisko nervu impulsu pārvadi. Tādējādi rivastigmīns var uzlabot izziņas spējas, kur mediators ir acetilholīns, Alzheimerā slimības izraisītas demences gadījumā.

Rivastigmīns mijiedarbojas ar tā mērķa enzīmiem un veido kovalenti saistītus kompleksus, kas uz laiku inaktivē enzīmus. Jaunam, veselam cilvēkam iekšķīga 3 mg devas lietošana pirmo 1,5 stundu laikā pēc lietošanas samazina acetilholīnesterāzes (*acetylcholinesterase* - AChE) aktivitāti CSŠ (cerebrospinālajā šķidrumā) par apmēram 40%. Sākotnējā līmenī enzīma aktivitāte atjaunojas aptuveni 9 stundu laikā, kad ir sasniegta maksimālā nomākuma pakāpe. Pacienti ar Alzheimerā slimību AChE nomākums CSŠ ar iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu, ja deva ir līdz pat 6 mg divas reizes dienā (lielākā testētā deva), ir atkarīga devas lieluma. Butirilholīnesterāzes aktivitātes nomākums CSŠ 14 pacientiem ar Alzheimerā slimību, kurus ārstēja ar iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu, bija līdzīgs AChE nomākumam.

Alzheimerā demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna transdermālo plāksteru efektivitāte pacientiem ar Alzheimerā slimību pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pamatpētījumā un tā atklātā pagarinājuma fāzē un 48 nedēļu dubultmaskētā salīdzinājuma pētījumā.

24 nedēļu ar placebo kontrolēts pētījums

Ar placebo kontrolētā pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini mentālā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10-20. Efektivitāte tika apstiprināta, lietojot neatkarīgas, šai nozarei specifiskas vērtēšanas metodes, ko periodiski veica 24 nedēļu terapijas perioda laikā. Šīs metodes ir ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alzheimerā slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, Alzheimerā slimības kooperatīvais pētījums – Globāls klīnicista veikts pacienta novērtējums, vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta vērtējums, pievienojot aprūpes darbinieka sniegto informāciju) un ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, Alzheimerā slimības kooperatīvais pētījums – Ikdienas aktivitāšu novērtējums, aprūpes darbinieka veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tajā skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, māsasaimniecības darbību, piemēram, iepirkšanās, spēja orientēties apkārtējā vidē un darbību, kas saistītas ar finansēm, vērtējums). Šo trīs vērtējumu metožu rezultāti 24 nedēļu laikā apkopoti 2. tabulā.

2. tabula

	Rivastigmīna transdermālie plāksteri 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmīna kapsulas 12 mg/dienā N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populācija			
ADAS-Cog			
Vidējais sākuma stāvoklis ± SN	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Vidējās izmaiņas pēc 24 nedēļām ± SN	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Vidējais punktu skaits ± SN	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Vidējais sākuma stāvoklis ± SN	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Vidējās izmaiņas pēc 24 nedēļām ± SN	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p<0,05 salīdzinājumā ar placebo

ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (pēdējais priekšlaicīgi veiktais novērojums)

¹ Pēc ANCOVA metodes, kur terapija un valsts bija faktori, un sākumstāvokļa vērtība bija papildus mainīgais raksturlielums. Negatīvas ADAS-Cog pārmaiņas liecina par uzlabošanos. Pozitīvas ADCS-ADL pārmaiņas liecina par uzlabošanos.

² Pēc CMH testa (van Elteren testa) atbilstoši valstij. ADCS-CGIC punktu skaits < 4 liecina par uzlabošanos.

Rezultāti no 24 nedēļu ar placebo kontrolēta pētījuma par pacientiem ar klīniski būtisku uzlabošanos sniegti 3. tabulā. Par klīniski nozīmīgu uzlabošanos tika definēta *a priori* uzlabošanās vismaz par 4 punktiem pēc ADAS-Cog, nav pasliktināšanās pēc ADCS-CGIC, un nav pasliktināšanās pēc ADCS-ADL.

3. tabula

	Pacienti (%), kuriem novēro klīniski nozīmīgu atbildes reakciju		
	Rivastigmīna transdermālie plāksteri 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmīna kapsulas 12 mg/dienā N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populācija			
Uzlabošanās par vismaz punktiem pēc ADAS-Cog un nav pasliktināšanās pēc ADCS-CGIC un ADCS-ADL	17.4	19.0	10.5
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0.037*	0.004*	

*p<0,05 salīdzinājumā ar placebo

Sadalījuma tipa modelēšana liecināja, ka 9,5 mg/24 h transdermālie plāksteri radīja līdzīgu iedarbību

tai, kas tika sasniegta, lietojot 12 mg dienā iekšķīgi.

48 nedēļu aktīvas salīdzināšanas kontrolēts pētījums

Aktīvā salīdzinājuma kontrolētā pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE vērtējums sākuma stāvoklī bija 10-24. Pētījuma dizains paredzēja salīdzināt rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālo plāksteru efektivitāti ar rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru efektivitāti 48 nedēļu dubultmaskētas ārstēšanas fāzes laikā pacientiem ar Alzheimeru slimību, kuriem novēroja kognitīvā un funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos pēc 24-48 nedēļu sākotnējās atklātas ārstēšanas fāzes, kuras laikā viņi lietoja uzturošo devu 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteri. Pētnieks novērtēja funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos, un kognitīvā stāvokļa pasliktināšanos tika definēts kā MMSE punktu samazinājums par ≥ 2 punktiem, salīdzinot ar iepriekšējo vizīti, vai samazinājums par ≥ 3 punktiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Efektivitāte tika apstiprināta, lietojot ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alzheimeru slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, uz rīcības spēju pamatots kognitīvās funkcijas mērījums) un ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*, Alzheimeru slimības kooperatīvais pētījums – Ikdienas noderīgu aktivitāšu novērtējums), kas novērtē noderīgas aktivitātes, kas ietver piedalīšanās darbībās, kas saistītas ar finansēm, ēšanas pagatavošanu, iepirkšanos, spēju orientēties apkārtējā vidē un palikt nepieskatītam. Šo divu vērtējumu metožu rezultāti 48 nedēļu laikā apkopoti 4. tabulā.

4 tabula

Populācija/Vizīte		Rivastigmīns 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmīns 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmīns 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmīns 9,5 mg/24 h N = 271	
		n	Vidējais vērtējums	n	Vidējais vērtējums	DLSM	95% TI	P vērtība	
ADAS-Cog									
LOCF	Sākuma stāvoklis	264	34,4	268	34,9				
	48 DB-nedēļa	264	38,5	268	39,7				
	Pārmaiņas	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Sākuma stāvoklis	265	27,5	271	25,8				
	48 nedēļa	265	23,1	271	19,6				
	Pārmaiņas	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

TI – ticamības intervāls.

DLSM – *Difference in least square means* (atšķirība pēc mazāko kvadrātu metodes).

LOCF – *Last Observation Carried Forward* (pēdējais priekšlaicīgi veiktais novērojums).

ADAS-cog punktu skaits: DLSM negatīva starpība liecina par lielāku uzlabojumu rivastigmīna 13,3 mg/24 h populācijā salīdzinājuma ar rivastigmīna 9,5 mg/24 h populāciju.

ADCS-IADL punktu skaits: DLSM pozitīva starpība liecina par lielāku uzlabojumu rivastigmīna 13,3 mg/24 h populācijā salīdzinājuma ar rivastigmīna 9,5 mg/24 h populāciju.

N ir pacientu skaits ar novērtējumu sākuma stāvoklī (pēdējais novērtējums sākotnējā atklātas ārstēšanas fāzē) un vismaz ar 1 pēc-sākuma stāvokļa novērtējumu (priekš LOCF).

DLSM, 95% TI, un p-vērtība balstās uz ANCOVA (kovariātu analīze, *analysis of covariance*) modeļa, kas ir pielāgots valstij un ADAS-cog punktu skaitam sākuma stāvoklī.

* p<0,05

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus rivastigmīnam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās Alzheimer demences ārstēšanai un demences ārstēšanai pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību (informāciju par lietošanu pediatrikiem pacientiem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Rivastigmīna uzsūkšanās no rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem ir lēna. Pēc pirmās devas koncentrāciju plazmā iespējams noteikt ar aizkavēšanos, pēc 0,5-1 stundas. C_{max} tiek sasniegta pēc 10-16 stundām. Pēc maksimuma sasniegšanas koncentrācija plazmā lēnām samazinās atlikušo 24 stundu lietošanas perioda laikā. Vairākkārtējas lietošanas laikā (piemēram, kā līdzsvara stāvoklī), aizstājot iepriekšējo transdermālo plāksteri ar jaunu, koncentrācija plazmā sākotnēji vidēji 40 minūšu laikā lēnām samazinās, līdz uzsūkšanās no jaunā transdermālā plākstera kļūst ātrāka par elimināciju, un koncentrācija plazmā sāk atkal palielināties, lai sasniegtu jaunu maksimumu pēc aptuveni 8 stundām. Līdzsvara stāvoklī zemākais līmenis ir aptuveni 50% no maksimālā līmeņa, pretēji iekšķīgai lietošanai, kuras laikā koncentrācija starp devām samazinās faktiski līdz nullei. Lai gan mazāk izteikti nekā pēc iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanas, palielinot devu no 4,6 mg/24 h līdz attiecīgi 9,5 mg/24 h un 13,3 mg/24 h, rivastigmīna iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās vairāk nekā proporcionāli (2,6 un 4,9 reizes). Mainīguma indekss (*Fluctuation index* - FI), t.i., relatīvās atšķirības mērījums starp maksimālo un minimālo koncentrācijām ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) rivastigmīna 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem, rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem un rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem bija attiecīgi 0,58, 0,77 un 0,72, kas pierādīja daudz mazāku mainīgumu starp maksimālo un minimālo koncentrāciju, salīdzinot ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām (FI = 3,96 (6 mg dienā) un 4,15 (12 mg dienā)).

Rivastigmīna deva, kas 24 stundu laikā izdalās no transdermālā plākstera (mg/24 h), nav tieši pielīdzināma rivastigmīna daudzumam (mg), ko satur kapsula, salīdzinot ar koncentrāciju plazmā pēc 24 stundām.

Vienas rivastigmīna devas farmakokinētiskās raksturlielumu atšķirības starp indivīdiem (normalizēta atbilstoši devai un kg ķermeņa masas) bija 43% (C_{max}) un 49% (AUC_{0-24h}) pēc transdermālas lietošanas, salīdzinot ar attiecīgi 74% un 103% pēc iekšķīgi lietojamās zāļu formas lietošanas. Interindividuālās atšķirības līdzsvara stāvoklī Alzheimer demences gadījumā bija vismaz 45% (C_{max}) un 43% (AUC_{0-24h}) pēc transdermālā plākstera lietošanas, un attiecīgi 71% un 73% pēc iekšķīgi lietojamu zāļu formas lietošanas.

Pacientiem ar Alzheimer demenci tika novērota saistība starp aktīvās vielas (rivastigmīna un metabolīta NAP226-90) iedarbību līdzsvara stāvoklī un ķermeņa masu. Salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa bija 65 kg, rivastigmīna koncentrācija līdzsvara stāvoklī pacientiem ar ķermeņa masu 35 kg bija aptuveni divas reizes lielāka, turpretim pacientiem ar ķermeņa masu 100 kg koncentrācija bija aptuveni divas reizes mazāka. Ķermeņa masas ietekme uz aktīvās vielas iedarbību liecina, ka pacientiem ar ļoti mazu ķermeņa masu, palielinot devu, jāievēro īpaša piesardzība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Rivastigmīna (un metabolīta NAP226-90) iedarbība (AUC_∞) bija lielāka, ja transdermālo plāksteri lietoja uz muguras augšdaļas, krūškurvja vai augšdelma un par aptuveni 20-30% mazāka, ja to lietoja uz vēdera vai augšstilba.

Pacientiem ar Alzheimer slimību nenovēroja nozīmīgu rivastigmīna vai tā metabolīta NAP226-90 uzkrāšanos plazmā, izņemot to, ka ārstēšanas laikā ar transdermālajiem plāksteriem koncentrācija plazmā otrajā dienā bija augstāka nekā pirmajā dienā.

Izkliede

Rivastigmīns slikti saistās ar olbaltumvielām (aptuveni 40%). Tas viegli šķērso hemoencefālisko barjeru. Šķietamais izklijes tilpums ir robežās no 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformācija

Rivastigmīna metabolisms ir ātrs un plašs ar šķīstamo plazmas eliminācijas pusperiodu apmēram 3,4 stundas pēc transdermālā plākstera noņemšanas. Elimināciju ierobežoja uzsūkšanās ātrums (trigerveida kinētika), kas izskaidro ilgāku $t_{1/2}$ pēc transdermālā plākstera lietošanas (3,4 h), salīdzinot ar iekšķīgu vai intravenozu lietošanu (1,4-1,7 h). Metabolisms galvenokārt notiek holīnesterāzes mediētas hidrolizēšanās rezultātā, veidojot metabolītu NAP226-90. *In vitro* šis metabolīts uzrāda minimālu acetilholīnesterāzes nomākumu (<10%). Pamatojoties uz pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un pētījumos ar dzīvniekiem, galvenie citohroma P450 izoenzīmi minimāli piedalās rivastigmīna metabolismā. Pēc 0,2 mg lielas intravenozas devas ievadīšanas rivastigmīna kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 130 l/h un pēc 2,7 mg intravenozas devas ievadīšanas tas samazinās līdz 70 l/h, kas vairāk atbilst nelineārai nekā proporcionālai rivastigmīna farmakokinētikai sakarā ar tā eliminācijas piesātinājumu.

Metabolīta attiecība pret pamatsavienojuma AUC_{∞} bija aptuveni 0,7 pēc transdermālā plākstera lietošanas, salīdzinot ar 3,5 pēc iekšķīgas lietošanas, kas liecina, ka pēc lietošanas uz ādas bija mazāks metabolisms nekā pēc iekšķīgas terapijas. Pēc transdermālā plākstera lietošanas veidojas mazāk NAP226-90, iespējams, sakarā ar presistēmisku pirmā loka metabolismu aknās, pretstatā iekšķīgai lietošanai.

Eliminācija

Urīnā konstatētas tikai neizmainīta rivastigmīna atliekas; metabolītu izdalīšanās caur nierēm ir galvenais metabolītu eliminācijas ceļš pēc transdermālā plākstera lietošanas. Lietojot iekšķīgi ar ^{14}C iezīmētu rivastigmīnu, izdalīšanās caur nierēm 24 stundu laikā bija ātra un gandrīz pilnīga (>90%). Mazāk kā 1% ievadītās devas izdalās ar izkārnījumiem.

Gados vecāki pacienti

Vecums neietekmēja rivastigmīna iedarbību pacientiem ar Alcheimera slimību, kurus ārstēja ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem. Iekšķīgas lietošanas gadījumā pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem rivastigmīna C_{max} bija aptuveni 60% lielāks un rivastigmīna AUC bija vairāk kā divas reizes lielāks nekā veseliem indivīdiem.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem. Pēc iekšķīgas lietošanas rivastigmīna C_{max} un AUC bija vairāk nekā divas reizes lielāki Alcheimera slimības pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem indivīdiem; tomēr smagu nieru darbības traucējumu gadījumā pacientiem ar Alcheimera slimību C_{max} un AUC izmaiņas nenovēroja.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Iekšķīgi lietotu un lokālu atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar pelēm, žurkām, suņiem un minicūkām liecina tikai par iedarbību, kas saistīta ar pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību. Nav novērota toksiska ietekme uz mērķa orgāniem. Iekšķīga un lokāla lietošana dzīvnieku pētījumos bija ierobežota izmantoto dzīvnieku modeļu jutības dēļ.

Standarta *in vivo* un *in vitro* pētījumu kompleksā nav novērota rivastigmīna mutagenitāte, izņemot hromosomu aberācijas testā ar cilvēka perifērajiem leukocītiem pie tādas iedarbības, kas 10^4 reizes pārsniedz maksimālo klīniskajā praksē paredzamo iedarbību. *In vivo* mikrokodoliņu testa rezultāti bija negatīvi.

Iekšķīgas un lokālas lietošanas pētījumos ar pelēm, un iekšķīgas lietošanas pētījumā ar žurkām, izmantojot maksimālo panesamo devu, nav novērota kancerogēna iedarbība. Rivastigmīna un tā

metabolītu iedarbība bija aptuveni tāda pati kā iedarbība cilvēkiem pēc lielāko rivastigmīna kapsulu un transdermālo plāksteru devu lietošanas.

Pētījumos ar dzīvniekiem rivastigmīns šķērso dzīvnieku placentāro barjeru un izdalās mātišu pienā. Pētot iekšķīgu devu ietekmi uz grūsnām žurkām un trušiem, nav pierādīta rivastigmīna teratogenitāte. Nav veikti specifiski dermatoloģiskie pētījumi ar grūsnēm dzīvniekiem.

Rivastigmīna transdermālie plāksteri nebija fototoksiski. Dažos citos dermatoloģiskās toksicitātes pētījumos tika novērota viegla kairinoša ietekme uz laboratorijas dzīvnieku, tajā skaitā kontroles grupas dzīvnieku, ādas. Tas var liecināt par rivastigmīna transdermālo plāksteru spēju izraisīt pacientiem vieglu eritēmu. Lietojot trušiem uz acīm, primāros acu kairinājuma pētījumos rivastigmīns izraisīja konjunktīvas apsārtumu un pietūkumu, radzenes apduļķošanu un miozi, kas saglabājās 7 dienas. Tādēļ pacientiem/aprūpētājiem pēc apiešanās ar plāksteri jāizvairās no saskares ar acīm (skatīt 4.4 apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pamatslānis:

- Poliesteris un etilvinilacetāts

Aktīvās vielas saturošā lipīgā matrica:

- Lipīgs akrilāta kopolimērs
- Izopropilmiristāts

Noplēšamais slānis:

- Poliesteris

6.2 Nesaderība

Lai novērstu transdermālā plāksterā pieļaušanas traucējumus, uz zāļu lietošanai paredzētā ādas apvidus nedrīkst lietot krēmus, losjonus vai pulverus.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Ar karstumu noslēgti maisiņi, kas pagatavoti no papīra/alumīnija/akrilonitril-metakrilāta kopolimēra lamināta. Viens maisiņš satur vienu transdermālo plāksteri.

Pieejams iepakojumos, kas satur 7, 30, 60 un 90 maisiņus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Izlietotie transdermālie plāksteri jāpārloka uz pusēm ar lipīgo virsmu uz iekšpusi, jāievieto oriģinālajā iepakojuma paciņā un jāizmet drošā un bērniem nepieejamā un neredzamā vietā. Visi izlietotie vai neizlietotie transdermālie plāksteri jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām vai jāatgriež aptiekā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs transdermāls plāksteris atbrīvo 9,5 mg rivastigmīna 24 stundu laikā. Katrs 8,3 cm² transdermāls plāksteris satur 14,33 mg rivastigmīna (*Rivastigminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Transdermāls plāksteris

Taisnstūrveida plāksteri ar noapaļotām malām; plāksteru izmērs ir apmēram 3,5 cm x 2,6 cm. Katrs plāksteris sastāv no noplēšama, caurspīdīga slāņa ar līniju atplēšanai, iedarbīgā slāņa, kas satur aktīvās vielas lipīgu matricu, un aizsargājošā pamatslāņa. Pamatslānis ir caurspīdīgs un marķēts ar "R10", kas atkārtojas pa visu virsmu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vieglas vai vidēji smagas Alzheimerā demences simptomātiska ārstēšana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jākontrolē ārstam, apmieredzi Alzheimerā demences diagnostikā un ārstēšanā. Slimības diagnoze jāuzstāda atbilstoši pašreizējām vadlīnijām. Tāpat kā sākot lietot jebkādas zāles pacientiem ar demenci, terapiju ar rivastigmīnu drīkst uzsākt tikai tadā gadījumā, ja ir pieejams aprūpētājs, kurš uzraudzīs, vai pacients lieto zāles regulāri, kā arī uzraudzīs terapiju.

Devas

Transdermālie plāksteri	Rivastigmīna <i>in vivo</i> atbrīvošanās ātrums 24 stundu laikā
Rivastigmīns 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmīns 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmīns 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Pašlaik nav reģistrēts Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermālais plāksteris, šis zāļu stiprums var būt pieejams no citiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem.

Sākuma deva

Terapiju uzsāk ar 4,6 mg/24 h

Uzturošā deva

Pēc vismaz četrām nedēļām un, ja terapijai ir laba panesamība, ko apstiprina arī ārstējošais ārsts, 4,6 mg/24 h devu var palielināt līdz 9,5 mg/24 h, kas ir ieteicamā efektīvā dienas deva, un tās lietošana jāturpina tik ilgi, cik vien pacientam novērojama terapeitiskā efektivitāte.

Devas palielināšana

9,5 mg/24 h ir ieteicamā efektīvā dienas deva, un tās lietošana jāturpina tik ilgi, cik vien pacientam novērojama terapeitiskā efektivitāte. Ja panesamība ir laba un ne ātrāk kā pēc sešu nedēļu ilgas 9,5 mg/24 h devas lietošanas, ārstējošais ārsts var apsvērt devas palielināšanu līdz 13,3 mg/24 h pacientiem, kuriem novērojami nozīmīgi izziņas traucējumi (piemēram, samazināti mini mentālā stāvokļa novērtēšanas skalas (*Mini mental state examination* – MMSE) rādītāji) un/vai funkcionālas novirzes (atbilstoši ārsta uzskatiem), lietojot ieteicamo efektīvo dienas devu - 9,5 mg/24 h (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Rivastigmīna lietošanas sniegtais klīniskais ieguvums ir regulāri jāpārvērtē. Nepieciešamība pārtraukt terapiju ir jāapsver arī tad, kad, lietojot optimālo devu, vairs nav novērojama terapeitiskā efektivitāte.

Ja novēro kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, terapija īslaicīgi jāpārtrauc, līdz šīs blakusparādības izzūd. Ja terapija ar transdermālajiem plāksteriem tiek pārtraukta tikai dažas dienas, to var atsākt ar tādu pašu devu. Pretējā gadījumā terapija jāatsāk ar 4,6 mg/24 h

Terapijas maiņa no kapsulām vai šķīduma iekšķīgai lietošanai uz transdermālajiem plāksteriem
Pamatojoties uz iekšķīgi un transdermāli lietota rivastigmīna līdzīgo iedarbību (skatīt 5.2 apakšpunktu), pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivastigmīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai, var sekojoši mainīt terapiju uz Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālajiem plāksteriem:

- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 3 mg rivastigmīna dienā, var mainīt terapiju uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 6 mg rivastigmīna dienā, var mainīt terapiju uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 9 mg rivastigmīna dienā un kura stāvoklis ir stabils un panesamība ir laba, var mainīt terapiju uz 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem. Ja pacientam, kurš iekšķīgi lieto 9 mg rivastigmīna dienā, stāvoklis nav stabils un panesamība nav laba, terapiju ieteicams mainīt uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Pacientam, kurš iekšķīgi lieto 12 mg rivastigmīna dienā, var mainīt terapiju uz 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.

Pēc terapijas maiņas uz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem, ja to ārstēšana uzrādījusi labu panesamību pēc vismaz četru nedēļu lietošanas, 4,6 mg/24 h deva jāpalielina līdz 9,5 mg/24 h, kas ir ieteicamā efektīvā deva.

Pirmo transdermālo plāksteri ieteicams lietot nākamā dienā pēc pēdējās iekšķīgās devas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

- Pediātriskā populācija: Nav atbilstošu indikāciju rivastigmīna lietošanai, lai ārstētu Alzheimerā slimību pediātriskās populācijas pacientiem.
- Pacienti ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg: Īpaša piesardzība jāievēro, palielinot devu pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg, ja tā lielāka par ieteicamo efektīvo devu 9,5 mg/24 h (skatīt 4.4 apakšpunktu). Šiem pacientiem var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ.
- Aknu darbības traucējumi: Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā iedarbība ir pastiprināta, kā tas novērots, lietojot iekšķīgi lietojamas zāļu formas, rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu atbilstoši individuālajai panesamībai, jo pacientiem ar būtiskiem aknu darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktus).
- Nieru darbības traucējumi: Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā iedarbība ir pastiprināta, kā tas novērots, lietojot iekšķīgi lietojamas zāļu formas, rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu atbilstoši individuālajai panesamībai, jo pacientiem ar būtiskiem nieru darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību (skatīt 4.4 un 5.2

apakšpunktus).

Lietošanas veids

Transdermālie plāksteri jālieto vienu reizi dienā uz tīras, sausas, nebojātas, veselās ādas bez apmatojuma, uz muguras augšējās vai apakšējās daļas, augšdelma vai krūšu kurvja, vietā, kur to nevar noberzt pārāk ciešs apģērbs. Transdermālo plāksteri nav ieteicams lietot uz augšstilba vai vēdera sakarā ar rivastigmīna samazināto biopieejamību, ko novēro, lietojot transdermālo plāksteri uz šīm ķermeņa daļām.

Transdermālo plāksteri nedrīkst lietot uz sārtas, kairinātas vai iegrieztas ādas. Lai samazinātu iespējamo ādas kairinājuma risku, jāizvairās no atkārtotas transdermālā plākstera lietošanas tieši uz tā paša ādas apvidus 14 dienu laikā.

Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē par svarīgiem lietošanas norādījumiem:

- Pirms jauna plākstera uzlikšanas, jānoņem iepriekšējās dienas plāksteris (skatīt 4.9 apakšpunktu).
- Plāksteris jāaizstāj ar jaunu pēc 24 stundām. Vienā reizē drīkst lietot tikai vienu plāksteri (skatīt 4.9 apakšpunktu).
- Plāksteris stingri jāpiespiež ādai ar rokas plaukstu vismaz 30 sekundes, līdz tā malas ir labi pielipušas.
- Ja plāksteris atlīmējas, atlikušajai dienas daļai drīkst uzlikt jaunu, pēc tam to aizvietojot nākamajā dienā parastajā laikā.
- Plāksteri var lietot ikdienas situācijās, arī mazgājoties vai karstā laikā.
- Plāksteri nedrīkst pakļaut ārējiem karstuma avotiem (piemēram, stipra saules gaisma, pirts, solārijs) ilgstošu laika periodu.
- Plāksteri nedrīkst sagriezt gabalos.

4.3 Kontrindikācijas

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu (rivastigmīnu), citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē esošas reakcijas aplikācijas vietā pēc rivastigmīna plākstera lietošanas, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe parasti pieaug, lietojot lielākas devas, it īpaši mainot devu. Ja terapija tiek pārtraukta uz vairāk nekā dažām dienām, tā jāatsāk ar 4,6 mg/24 h

Nepareiza zāļu lietošana un kļūdas dozēšanā, kas izraisa pārdozēšanu

Nepareiza zāļu lietošana un kļūdas dozēšanā ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem ir izraisījušas smagas blakusparādības; dažos gadījumos bija nepieciešama hospitalizācija un retos gadījumos iestājās nāve (skatīt 4.9 apakšpunktu). Vairums gadījumu, kad zāles lietotas nepareizi, un kļūdas dozēšanā saistītas ar vecā plākstera nenoņemšanu, uzliekot jaunu, un vairāku plāksteru lietošana vienlaicīgi. Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē par svarīgiem Rivastigmīne 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteru lietošanas norādījumiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja, ir atkarīgi no devas un var rasties galvenokārt, uzsākot terapiju un/vai palielinot devu (skatīt 4.8 apakšpunktu). Sievietēm šīs nevēlamās blakusparādības novēro biežāk. Pacientus, kuriem attīstās ilgstošas vemšanas vai caurejas izraisītas dehidratācijas pazīmes vai simptomi, ja stāvoklis savlaicīgi diagnosticēts un ārstēts, var ārstēt ar intravenozu šķidrums ievadi un devas samazināšanu vai pārtraukšanu. Dehidratācija var būt saistīta ar smagām komplikācijām.

Ķermeņa masas samazināšanās

Pacientiem ar Alcheimera slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tajā skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar ķermeņa masas samazināšanos šiem pacientiem. Terapijas laikā ar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālajiem plāksteriem jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Citas blakusparādības

Nozīmējot Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālos plāksterus, piesardzība jāievēro:

- pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu vai impulsu pārvades traucējumiem (sinuatriālā blokāde, atrioventrikulāra blokāde) (skatīt 4.8 apakšpunktu)
- pacientiem ar akūtu kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu vai pacientiem ar noslieci uz šo stāvokļu attīstību, jo rivastigmīns var pastiprināt kuņģa sekrēciju (skatīt 4.8 apakšpunktu)
- pacientiem ar aktīvu kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu, vai arī pacientiem ar noslieci uz šo stāvokļu attīstību, jo rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju (skatīt 4.8 apakšpunktu).
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir astma vai obstruktīvas plaušu slimības.

Ādas reakcijas aplikācijas vietā

Pēc rivastigmīna plāksteru lietošanas var rasties ādas reakcijas aplikācijas vietā, un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Pacienti un viņu aprūpētāji atbilstoši jāinformē.

Šīs reakcijas pašas par sevi neliecina par sensibilizāciju. Tomēr rivastigmīna plāksteru lietošana var izraisīt alerģisku kontaktdermatītu.

Alerģiska kontaktdermatīta iespējamība jāapsver, ja reakcijas aplikācijas vietā izplatās tālāk par plāksteru robežām, ja pazīmes liecina par lokālo reakciju pastiprināšanos (piemēram, eritēmas, tūskas, pūtīšu, pūslīšu pastiprināšanās) un, ja 48 stundu laikā pēc plāksteru noņemšanas simptomi būtiski neuzlabojas. Šajos gadījumos terapiju vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem attīstās reakcijas aplikācijas vietā, kas liecina par rivastigmīna plāksteru izraisītu alerģisku kontaktdermatītu, un kuriem joprojām nepieciešama ārstēšana ar rivastigmīnu, terapijas maiņu uz ārstēšanu ar rivastigmīna iekšķīgi lietojamām zāļu formām drīkst veikt tikai pēc negatīvu alerģijas pārbažu rezultātu saņemšanas un rūpīgas medicīniskas kontroles apstākļos. Iespējams, ka daži pacienti, kuriem pēc rivastigmīna plāksteru lietošanas ir attīstījusies paaugstināta jutība pret rivastigmīnu, nevarēs lietot nevienu rivastigmīna zāļu formu.

Pēc reģistrācijas periodā retos gadījumos ziņots par diseminētām ādas paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, lietojot rivastigmīnu neatkarīgi no lietošanas veida (iekšķīgi, transdermāli). Šajos gadījumos terapiju vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Citi brīdinājumi un piesardzības pasākumi

Rivastigmīns var pastiprināt vai izraisīt ekstrapiramidālos simptomus.

Pēc Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteru lietošanas jāizvairās no roku saskares ar acīm (skatīt 5.3 apakšpunktu). Pēc plāksteru noņemšanas rokas jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Gadījumā, ja notikusi saskare ar acīm vai arī pēc apiešanās ar plāksteri acis kļūst sārtas, nekavējoties skalojiet tās ar lielu daudzumu ūdens un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja simptomi neizzūd.

Īpašas pacientu grupas:

- Pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ (skatīt 4.2 apakšpunktu). Šiem pacientiem deva jāpalielina piesardzīgi un jānovēro, vai nerodas blakusparādības (piemēram, izteikti slikta dūša vai vemšana), kā arī gadījumā, ja rodas šīs blakusparādības, jāapsver uzturošās devas samazināšana līdz 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem.
- Aknu darbības traucējumi: Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktus). Šiem pacientiem jāapsver

- 4,6 mg/24 h transdermālā plāksterā lietošana kā sākuma devu un **maksimālo** devu.
- Nieru darbības traucējumi: Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru darbības traucējumiem var attīstīties vairāk blakusparādību (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktus). Šiem pacientiem jāapsver 4,6 mg/24 h transdermālā plāksterā lietošana kā sākuma devu un maksimālo devu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti specifiski mijiedarbības pētījumi ar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālajiem plāksteriem.

Kā holīnesterāzes inhibitors, anestēzijas laikā rivastigmīns var pastiprināt sukcinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Izvēloties anestēzijas līdzekļus, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas pielāgošanu vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ņemot vērā rivastigmīna farmakodinamisko darbību, to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām holīnomimētiskām vielām, un tas varētu traucēt arī antiholīnērgisko līdzekļu iedarbību.

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu un digoksīnu, varfarīnu, diazepāmu vai fluoksetīnu. Varfarīna inducētā protrombīna laika palielināšanās nav saistīta ar iekšķīgi lietojama rivastigmīna lietošanu. Pēc vienlaicīgas digoksīna un iekšķīgi lietojama rivastigmīna lietošanas nav novērota nevēlamu ietekmi uz sirds impulsu pārvadi.

Rivastigmīna lietošana vienlaicīgi ar bieži nozīmētām zālēm, piemēram, antacīdiem, pretvemšanas līdzekļiem, pret diabētu līdzekļiem, centrālās darbības antihipertensīvajiem līdzekļiem, beta blokatoriem, kalcija kanālu blokatoriem, inotropiem līdzekļiem, zālēm stenokardijas ārstēšanai, nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, estrogēniem, pretsāpju līdzekļiem, benzodiazepīniem un antihistamīna līdzekļiem, neizraisa rivastigmīna kinētikas pārmaiņas vai palielinātu klīniski nozīmīgu blakusparādību risku.

Atbilstoši šo zāļu metabolismam, metaboliska mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama, lai gan rivastigmīns var nomākt citu vielu būtīgo holīnesterāzes medīto metabolismu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pieejama klīniskā informācija par rivastigmīna lietošanu grūtniecēm. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērota ilgāka grūsnība. Rivastigmīnu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus.

Barošana ar krūti

Rivastigmīns izdalās dzīvnieku mātiņu pienā. Nav zināms, vai rivastigmīns izdalās mātes pienā cilvēkiem, tāpēc sievietes, kuras lieto rivastigmīnu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Žurkām un suņiem nav novērota ietekme uz auglību un embrija/augļa attīstību, izņemot gadījumus, kad lietotā deva bija toksiska mātītei.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Alcheimera slimība var pakāpeniski pavājināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Turklāt, rivastigmīns var izraisīt ģīboni un delīriju. Tā rezultātā rivastigmīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādējādi pacientu ar demenci, kuri saņem rivastigmīnu, spēja turpināt vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, regulāri jāizvērtē ārstējošajam ārstam.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības, lietojot rivastigmīna transdermālos plāksterus, ir ādas reakcijas aplikācijas vietā (parasti viegla vai vidēji smaga eritēma aplikācijas vietās). Nākamās biežāk novērojamas blakusparādības ir saistītas ar kuņģa-zarnu traktu, tajā skaitā slikta dūša un vemšana.

1. tabulā blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām un sastopamības biežuma kategorijām. Sastopamības biežuma kategorijas ir noteiktas izmantojot sekojošu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$); ļoti reti ($< 1/10,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādību uzskaitījums tabulas formā

1. tabulā atspoguļotas blakusparādības, par kurām ziņots 854 pacientiem ar Alzheimeru demenci, kuri tika ārstēti randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo un aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem 24-48 nedēļas, kā arī tām, par kurām ziņots pēcreģistrācijas pieredzē.

1 tabula

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija, samazināta apetīte
Retāk	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Trauksme, depresija, delīrijs, uzbudinājums
Retāk	Agresivitāte
Nav zināmi	Halucinācijas, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Galvassāpes, ģībonis, reibonis
Retāk	Psihomotorā hiperaktivitāte
Ļoti reti	Ekstrapirāmidāli simptomi
Nav zināmi	Parkinsona slimības pasliktināšanās, krampji
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Bradikardija
Nav zināmi	Atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija, sāpes vēderā
Retāk	Kuņģa čūla
Nav zināmi	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hepatīts, paaugstināti aknu funkcionālo analīžu rezultāti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi
Nav zināmi	Nieze, eritēma, nātrene, pūšļi, alerģisks dermatīts, diseminētas ādas paaugstinātas jutības reakcijas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Urīna nesaturēšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Ādas reakcijas aplikācijas vietā (piemēram, eritēma aplikācijas vietā, nieze aplikācijas vietā, tūska aplikācijas vietā, dermatīts aplikācijas vietā, ādas kairinājums aplikācijas vietā), astēniski stāvokļi (piemēram, nespēks, astēnija), drudzis, ķermeņa masas samazināšanās

Reti	Kritieni
------	----------

Izvēlēto blakusparādību raksturojums

Iepriekš minētajos placebo kontrolētos pētījumos, lietojot devas, kas lielākas par 13,3 mg/24 h, biežāk, nekā lietojot 13,3 mg/24 h vai placebo, tika novērots bezmiegs un sirds mazspēja, kas liecina par saistību ar lietoto devu. Tomēr šīs blakusparādības neradās biežāk, lietojot 13,3 mg/24 h rivastigmīna transdermālos plāksterus, salīdzinājumā ar placebo.

Sekojošas blakusparādības tika novērotas tikai pēc rivastigmīna kapsulu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas, un netika novērotas klīniskos pētījumos ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem: miegainība, nespēks, trīce, apjukums, pastiprināta svīšana (bieži); divpadsmitpirkstu zarnas čūla, stenokardija (reti); kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ļoti reti); un daži stipras vemšanas gadījumi, kas izraisīja barības vada plīsumu (nav zināmi).

Ādas kairinājums

24 nedēļu dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā katrā vizītē tika mērītas ādas reakcijas, izmantojot ādas kairinājuma vērtējuma skalu, kas reakcijas aplikācijas vietā - eritēma, tūska, ādas lobīšanās, plaisas, nieze un sāpju/dzeloša/dedzinoša sajūta - iedalīja pēc smaguma pakāpes. Visbiežāk novērotie simptomi bija eritēma, kas vairākiem pacientu izzuda 24 stundu laikā. 24 nedēļu dubultmaskētajā pētījumā visbiežāk novērotie simptomi (atbilstoši ādas kairinājuma vērtējuma skalai) pēc rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru lietošanas bija ļoti viegla (21,8%), viegla (12,5%) vai vidēji smaga (6,5%) eritēma vai ļoti neliela (11,9%), neliela (7,3%) vai vidēji stipra (5,0%) nieze. Visbiežāk novērotie smagie simptomi pēc rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru lietošanas bija nieze (1,7%) un eritēma (1,1%). Vairums ādas blakusparādību izpaudās tikai aplikācijas vietā, un to dēļ rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru grupā lietošanu pārtrauca tikai 2,4% pacientu.

48 nedēļu aktīvi kontrolētā klīniskā pētījumā ādas kairinājuma gadījumi tika uzskaitīti, kad pacients vai aprūpes speciālists ziņoja par nevēlamām blakusparādībām. Dubultmaskēta pētījuma pirmo 24 nedēļu laikā visbiežāk novērotie ādas kairinājuma gadījumi ar rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem un rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem bija attiecīgi eritēma aplikācijas vietā (5,7% pret 4,6%) un nieze aplikācijas vietā (3,6% pret 2,8%). Procentuālais īpatsvars ar laiku samazinājās (>24 nedēļas) abās, gan rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālo plāksteru, gan rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru, terapijas grupās: attiecīgi eritēma aplikācijas vietā (0,8% pret 1,6%) un nieze aplikācijas vietā (0,4% pret 1,2%). Terapiju dēļ niezes aplikācijas vietā pārtrauca 1,1% pacientu katrā terapijas grupā 48 nedēļu ilgas dubultmaskētas ārstēšanas fāzes laikā. Reakcijas aplikācijas vietā pārsvarā bija vieglas vai vidēji smagas, un tika novērtētas kā smagas mazāk nekā 2% pacientu.

Nav iespējams veikt tiešu ādas kairinājuma gadījumu pakāpes salīdzinājumu, par kuriem tika ziņots katrā no šiem pētījumiem, jo tika izmantotas dažādas datu ievākšanas metodes.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu ar iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu nav saistīti ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem, un gandrīz visi šie pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja. Ja simptomi parādījās, to izpausmes bija slikta dūša, vemšana un caureja, hipertensija vai halucinācijas. Sakarā ar zināmo holīnesterāzes inhibitoru vagotonisko ietekmi uz sirds ritmu, iespējama arī bradikardija un/vai ģībonis. Vienā gadījumā bija lietoti 46 mg rivastigmīna iekšķīgi; pēc konservatīvas terapijas 24 stundu laikā pacients atlaba pilnībā. Pēc reģistrācijas periodā ziņots par pārdozēšanas

gadījumiem saistībā ar rivastigmīna transdermālo plāksteru nepareizu/kļūdainu devu lietošanu (vairāku plāksteru lietošana vienlaicīgi). Šajos ziņojumos uzskaitītie tipiskie simptomi ir līdzīgi tiem, ko novēro pēc iekšķīgi lietojamo rivastigmīna zāļu formu pārdozēšanas.

Terapija

Tā kā rivastigmīna plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 3,4 stundas un acetilholīnesterāzes nomākums ilgst apmēram 9 stundas, asimptomātiskas pārdozēšanas gadījumā ieteicams nekavējoties noņemt visus Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālos plāksterus un turpmāko 24 stundu laikā transdermālo plāksteri nelietot. Ja pārdozēšana ir izraisījusi izteikti sliktu dūšu un stipru vemšanu, jāapsver nepieciešamība lietot pretvemšanas līdzekļus. Nepieciešamības gadījumā, parādoties citām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša simptomātiska terapija.

Smagas pārdozēšanas gadījumā var lietot atropīnu. Ieteicamā sākuma deva ir 0,03 mg/kg atropīna sulfāta intravenozi, un nākamo atropīna devu lielums ir atkarīgs no pacienta klīniskās atbildes reakcijas. Skopolamīnu nav ieteicams izmantot kā antidotu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiski līdzekļi, antiholīnesterāzes. ATĶ kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitori. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnerģisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnerģisko nervu impulsu pārvadi. Tādējādi rivastigmīns var uzlabot izziņas spējas, kur mediators ir acetilholīns, Alzheimerā slimības izraisītas demences gadījumā.

Rivastigmīns mijiedarbojas ar tā mērķa enzīmiem un veido kovalenti saistītus kompleksus, kas uz laiku inaktivē enzīmus. Jaunam, veselam cilvēkam iekšķīga 3 mg devas lietošana pirmo 1,5 stundu laikā pēc lietošanas samazina acetilholīnesterāzes (*acetylcholinesterase* - AChE) aktivitāti CSŠ (cerebrospinālajā šķidrumā) par apmēram 40%. Sākotnējā līmenī enzīma aktivitāte atjaunojas aptuveni 9 stundu laikā, kad ir sasniegta maksimālā nomākuma pakāpe. Pacienti ar Alzheimerā slimību AChE nomākums CSŠ ar iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu, ja deva ir līdz pat 6 mg divas reizes dienā (lielākā testētā deva), ir atkarīga devas lieluma. Butirilholīnesterāzes aktivitātes nomākums CSŠ 14 pacientiem ar Alzheimerā slimību, kurus ārstēja ar iekšķīgi lietojamu rivastigmīnu, bija līdzīgs AChE nomākumam.

Alzheimerā demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna transdermālo plāksteru efektivitāte pacientiem ar Alzheimerā slimību pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pamatpētījumā un tā atklātā pagarinājuma fāzē un 48 nedēļu dubultmaskētā salīdzinājuma pētījumā.

24 nedēļu ar placebo kontrolēts pētījums

Ar placebo kontrolētā pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini mentālā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10-20. Efektivitāte tika apstiprināta, lietojot neatkarīgas, šai nozarei specifiskas vērtēšanas metodes, ko periodiski veica 24 nedēļu terapijas perioda laikā. Šīs metodes ir ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alzheimerā slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, Alzheimerā slimības kooperatīvais pētījums – Globāls klīnicista veikts pacienta novērtējums, vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta vērtējums, pievienojot aprūpes darbinieka sniegto informāciju) un ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, Alzheimerā slimības kooperatīvais pētījums – Ikdienas aktivitāšu novērtējums, aprūpes darbinieka veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tajā skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, māsasaimniecības darbību, piemēram, iepirkšanās, spēja orientēties apkārtējā vidē un darbību, kas saistītas ar finansēm, vērtējums). Šo trīs vērtējumu metožu rezultāti 24 nedēļu laikā apkopoti 2. tabulā.

2. tabula

	Rivastigmīna transdermālie plāksteri 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmīna kapsulas 12 mg/dienā N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populācija			
ADAS-Cog			
Vidējais sākuma stāvoklis ± SN	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Vidējās izmaiņas pēc 24 nedēļām ± SN	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Vidējais punktu skaits ± SN	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Vidējais sākuma stāvoklis ± SN	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Vidējās izmaiņas pēc 24 nedēļām ± SN	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 salīdzinājumā ar placebo

ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (pēdējais priekšlaicīgi veiktais novērojums)

¹ Pēc ANCOVA metodes, kur terapija un valsts bija faktori, un sākumstāvokļa vērtība bija papildus mainīgais raksturlielums. Negatīvas ADAS-Cog pārmaiņas liecina par uzlabošanos. Pozitīvas ADCS-ADL pārmaiņas liecina par uzlabošanos.

² Pēc CMH testa (van Elteren testa) atbilstoši valstij. ADCS-CGIC punktu skaits < 4 liecina par uzlabošanos.

Rezultāti no 24 nedēļu ar placebo kontrolēta pētījuma par pacientiem ar klīniski būtisku uzlabošanos sniegti 3. tabulā. Par klīniski nozīmīgu uzlabošanos tika definēta *a priori* uzlabošanās vismaz par 4 punktiem pēc ADAS-Cog, nav pasliktināšanās pēc ADCS-CGIC, un nav pasliktināšanās pēc ADCS-ADL.

3. tabula

	Pacienti (%), kuriem novēro klīniski nozīmīgu atbildes reakciju		
	Rivastigmīna transdermālie plāksteri 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmīna kapsulas 12 mg/dienā N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populācija			
Uzlabošanās par vismaz punktiem pēc ADAS-Cog un nav pasliktināšanās pēc ADCS-CGIC un ADCS-ADL	17.4	19.0	10.5
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0.037*	0.004*	

*p<0,05 salīdzinājumā ar placebo

Sadalījuma tipa modelēšana liecināja, ka 9,5 mg/24 h transdermālie plāksteri radīja līdzīgu iedarbību tai, kas tika sasniegta, lietojot 12 mg dienā iekšķīgi.

48 nedēļu aktīvas salīdzināšanas kontrolēts pētījums

Aktīvā salīdzinājuma kontrolētā pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE vērtējums sākuma stāvoklī bija 10-24. Pētījuma dizains paredzēja salīdzināt rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālo plāksteru efektivitāti ar rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteru efektivitāti 48 nedēļu dubultmaskētas ārstēšanas fāzes laikā pacientiem ar Alzheimeru slimību, kuriem novēroja kognitīvā un funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos pēc 24-48 nedēļu sākotnējās atklātas ārstēšanas fāzes, kuras laikā viņi lietoja uzturošo devu 9,5 mg/24 h transdermālo plāksteri. Pētnieks novērtēja funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos, un kognitīvā stāvokļa pasliktināšanos tika definēts kā MMSE punktu samazinājums par ≥ 2 punktiem, salīdzinot ar iepriekšējo vizīti, vai samazinājums par ≥ 3 punktiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Efektivitāte tika apstiprināta, lietojot ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alzheimeru slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, uz rīcības spēju pamatots kognitīvās funkcijas mērījums) un ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*, Alzheimeru slimības kooperatīvais pētījums – Ikdienas noderīgu aktivitāšu novērtējums), kas novērtē noderīgas aktivitātes, kas ietver piedalīšanās darbībās, kas saistītas ar finansēm, ēšanas pagatavošanu, iepirkšanos, spēju orientēties apkārtējā vidē un palikt nepieskatītam. Šo divu vērtējumu metožu rezultāti 48 nedēļu laikā apkopoti 4. tabulā.

4 tabula

Populācija/Vizīte		Rivastigmīns 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmīns 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmīns 13,3 mg/24 h		Rivastigmīns 9,5 mg/24 h	
		n	Vidējais vērtējums	n	Vidējais vērtējums	DLSM	95% TI	P vērtība	
ADAS-Cog									
LOCF	Sākuma stāvoklis	264	34,4	268	34,9				
	48 DB-nedēļa	264	38,5	268	39,7				
	Pārmaiņas	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Sākuma stāvoklis	265	27,5	271	25,8				
	48 nedēļa	265	23,1	271	19,6				
	Pārmaiņas	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

TI – ticamības intervāls.

DLSM – *Difference in least square means* (atšķirība pēc mazāko kvadrātu metodes).

LOCF – *Last Observation Carried Forward* (pēdējais priekšlaicīgi veiktais novērojums).

ADAS-cog punktu skaits: DLSM negatīva starpība liecina par lielāku uzlabojumu rivastigmīna 13,3 mg/24 h populācijā salīdzinājuma ar rivastigmīna 9,5 mg/24 h populāciju.

ADCS-IADL punktu skaits: DLSM pozitīva starpība liecina par lielāku uzlabojumu rivastigmīna 13,3 mg/24 h populācijā salīdzinājuma ar rivastigmīna 9,5 mg/24 h populāciju.

N ir pacientu skaits ar novērtējumu sākuma stāvoklī (pēdējais novērtējums sākotnējā atklātas ārstēšanas fāzē) un vismaz ar 1 pēc-sākuma stāvokļa novērtējumu (priekš LOCF).

DLSM, 95% TI, un p-vērtība balstās uz ANCOVA (kovariātu analīze, *analysis of covariance*) modeļa, kas ir pielāgots valstij un ADAS-cog punktu skaitam sākuma stāvoklī.

* p<0,05

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus rivastigmīnam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās Alzheimer demences ārstēšanai un demences ārstēšanai pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību (informāciju par lietošanu pediatrikiem pacientiem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Rivastigmīna uzsūkšanās no rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem ir lēna. Pēc pirmās devas koncentrāciju plazmā iespējams noteikt ar aizkavēšanos, pēc 0,5-1 stundas. C_{max} tiek sasniegta pēc 10-16 stundām. Pēc maksimuma sasniegšanas koncentrācija plazmā lēnām samazinās atlikušo 24 stundu lietošanas perioda laikā. Vairākkārtējas lietošanas laikā (piemēram, kā līdzsvara stāvoklī), aizstājot iepriekšējo transdermālo plāksteri ar jaunu, koncentrācija plazmā sākotnēji vidēji 40 minūšu laikā lēnām samazinās, līdz uzsūkšanās no jaunā transdermālā plāksterā kļūst ātrāka par elimināciju, un koncentrācija plazmā sāk atkal palielināties, lai sasniegtu jaunu maksimumu pēc aptuveni 8 stundām. Līdzsvara stāvoklī zemākais līmenis ir aptuveni 50% no maksimālā līmeņa, pretēji iekšķīgai lietošanai, kuras laikā koncentrācija starp devām samazinās faktiski līdz nullei. Lai gan mazāk izteikti nekā pēc iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanas, palielinot devu no 4,6 mg/24 h līdz attiecīgi 9,5 mg/24 h un 13,3 mg/24 h, rivastigmīna iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās vairāk nekā proporcionāli (2,6 un 4,9 reizes). Mainīguma indekss (*Fluctuation index* - FI), t.i., relatīvās atšķirības mērījums starp maksimālo un minimālo koncentrācijām ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) rivastigmīna 4,6 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem, rivastigmīna 9,5 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem un rivastigmīna 13,3 mg/24 h transdermālajiem plāksteriem bija attiecīgi 0,58, 0,77 un 0,72, kas pierādīja daudz mazāku mainīgumu starp maksimālo un minimālo koncentrāciju, salīdzinot ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām (FI = 3,96 (6 mg dienā) un 4,15 (12 mg dienā)).

Rivastigmīna deva, kas 24 stundu laikā izdalās no transdermālā plāksterā (mg/24 h), nav tieši pielīdzināma rivastigmīna daudzumam (mg), ko satur kapsula, salīdzinot ar koncentrāciju plazmā pēc 24 stundām.

Vienas rivastigmīna devas farmakokinētiskās raksturlielumu atšķirības starp indivīdiem (normalizēta atbilstoši devai un kg ķermeņa masai) bija 43% (C_{max}) un 49% (AUC_{0-24h}) pēc transdermālas lietošanas, salīdzinot ar attiecīgi 74% un 103% pēc iekšķīgi lietojamās zāļu formas lietošanas. Interindividuālās atšķirības līdzsvara stāvoklī Alzheimer demences gadījumā bija vismaz 45% (C_{max}) un 43% (AUC_{0-24h}) pēc transdermālā plāksterā lietošanas, un attiecīgi 71% un 73% pēc iekšķīgi lietojamu zāļu formas lietošanas.

Pacientiem ar Alzheimer demenci tika novērota saistība starp aktīvās vielas (rivastigmīna un metabolīta NAP226-90) iedarbību līdzsvara stāvoklī un ķermeņa masu. Salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa bija 65 kg, rivastigmīna koncentrācija līdzsvara stāvoklī pacientiem ar ķermeņa masu 35 kg bija aptuveni divas reizes lielāka, turpretim pacientiem ar ķermeņa masu 100 kg koncentrācija bija aptuveni divas reizes mazāka. Ķermeņa masas ietekme uz aktīvās vielas iedarbību liecina, ka pacientiem ar ļoti mazu ķermeņa masu, palielinot devu, jāievēro īpaša piesardzība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Rivastigmīna (un metabolīta NAP226-90) iedarbība (AUC_{∞}) bija lielāka, ja transdermālo plāksteri lietoja uz muguras augšdaļas, krūškurvja vai augšdelma un par aptuveni 20-30% mazāka, ja to lietoja uz vēdera vai augšstilba.

Pacientiem ar Alzheimer slimību nenovēroja nozīmīgu rivastigmīna vai tā metabolīta NAP226-90 uzkrāšanos plazmā, izņemot to, ka ārstēšanas laikā ar transdermālajiem plāksteriem koncentrācija plazmā otrajā dienā bija augstāka nekā pirmajā dienā.

Izkliede

Rivastigmīns slikti saistās ar olbaltumvielām (aptuveni 40%). Tas viegli šķērso hematoencefālisko

barjeru. Šķietamais izkliedes tilpums ir robežās no 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformācija

Rivastigmīna metabolisms ir ātrs un plašs ar šķietamo plazmas eliminācijas pusperiodu apmēram 3,4 stundas pēc transdermālā plākstera noņemšanas. Elimināciju ierobežoja uzsūkšanās ātrums (trigerveida kinētika), kas izskaidro ilgāku $t_{1/2}$ pēc transdermālā plākstera lietošanas (3,4 h), salīdzinot ar iekšķīgu vai intravenozu lietošanu (1,4-1,7 h). Metabolisms galvenokārt notiek holīnesterāzes mediētas hidrolizēšanās rezultātā, veidojot metabolītu NAP226-90. *In vitro* šis metabolīts uzrāda minimālu acetilholīnesterāzes nomākumu (<10%). Pamatojoties uz pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un pētījumos ar dzīvniekiem, galvenie citohroma P450 izoenzīmi minimāli piedalās rivastigmīna metabolismā. Pēc 0,2 mg lielas intravenozas devas ievadīšanas rivastigmīna kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 130 l/h un pēc 2,7 mg intravenozas devas ievadīšanas tas samazinās līdz 70 l/h, kas vairāk atbilst nelineārai nekā proporcionālai rivastigmīna farmakokinētikai sakarā ar tā eliminācijas piesātinājumu.

Metabolīta attiecība pret pamatsavienojuma AUC_{∞} bija aptuveni 0,7 pēc transdermālā plākstera lietošanas, salīdzinot ar 3,5 pēc iekšķīgas lietošanas, kas liecina, ka pēc lietošanas uz ādas bija mazāks metabolisms nekā pēc iekšķīgas terapijas. Pēc transdermālā plākstera lietošanas veidojas mazāk NAP226-90, iespējams, sakarā ar presistēmisku pirmā loka metabolismu aknās, pretstatā iekšķīgai lietošanai.

Eliminācija

Urīnā konstatētas tikai neizmainīta rivastigmīna atliekas; metabolītu izdalīšanās caur nierēm ir galvenais metabolītu eliminācijas ceļš pēc transdermālā plākstera lietošanas. Lietojot iekšķīgi ar ^{14}C iezīmētu rivastigmīnu, izdalīšanās caur nierēm 24 stundu laikā bija ātra un gandrīz pilnīga (>90%). Mazāk kā 1% ievadītās devas izdalās ar izkārnījumiem.

Gados vecāki pacienti

Vecums neietekmēja rivastigmīna iedarbību pacientiem ar Alzheimeru slimību, kurus ārstēja ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem. Iekšķīgas lietošanas gadījumā pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem rivastigmīna C_{max} bija par aptuveni 60% lielāks un rivastigmīna AUC bija vairāk kā divas reizes lielāks nekā veselīem indivīdiem.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem. Pēc iekšķīgas lietošanas rivastigmīna C_{max} un AUC bija vairāk nekā divas reizes lielāki Alzheimeru slimības pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem; tomēr smagu nieru darbības traucējumu gadījumā pacientiem ar Alzheimeru slimību C_{max} un AUC izmaiņas nenovēroja.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Iekšķīgi lietotu un lokālu atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar pelēm, žurkām, suņiem un minicūkām liecina tikai par iedarbību, kas saistīta ar pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību. Nav novērota toksiska ietekme uz mērķa orgāniem. Iekšķīga un lokāla lietošana dzīvnieku pētījumos bija ierobežota izmantoto dzīvnieku modeļu jutības dēļ.

Standarta *in vivo* un *in vitro* pētījumu kompleksā nav novērota rivastigmīna mutagenitāte, izņemot hromosomu aberācijas testā ar cilvēka perifērajiem leukocītiem pie tādas iedarbības, kas 10^4 reizes pārsniedz maksimālo klīniskajā praksē paredzamo iedarbību. *In vivo* mikrokodoliņu testa rezultāti bija negatīvi.

Iekšķīgas un lokālas lietošanas pētījumos ar pelēm, un iekšķīgas lietošanas pētījumā ar žurkām,

izmantojot maksimālo panesamo devu, nav novērota kancerogēna iedarbība. Rivastigmīna un tā metabolītu iedarbība bija aptuveni tāda pati kā iedarbība cilvēkiem pēc lielāko rivastigmīna kapsulu un transdermālo plāksteru devu lietošanas.

Pētījumos ar dzīvniekiem rivastigmīns šķērso dzīvnieku placentāro barjeru un izdalās mātišu pienā. Pētot iekšķīgu devu ietekmi uz grūsnām žurkām un trušiem, nav pierādīta rivastigmīna teratogenitāte. Nav veikti specifiski dermatoloģiskie pētījumi ar grūsnēm dzīvniekiem.

Rivastigmīna transdermālie plāksteri nebija fototoksiski. Dažos citos dermatoloģiskās toksicitātes pētījumos tika novērota viegla kairinoša ietekme uz laboratorijas dzīvnieku, tajā skaitā kontroles grupas dzīvnieku, ādas. Tas var liecināt par rivastigmīna transdermālo plāksteru spēju izraisīt pacientiem vieglu eritēmu. Lietojot trušiem uz acīm, primāros acu kairinājuma pētījumos rivastigmīns izraisīja konjunktīvas apsārtumu un pietūkumu, radzenes apduļķošanos un miozi, kas saglabājās 7 dienas. Tādēļ pacientiem/aprūpētajiem pēc apiešanās ar plāksteri jāizvairās no saskares ar acīm (skatīt 4.4 apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pamatslānis:

- Poliesteris un etilvinilacetāts

Aktīvās vielas saturošā lipīgā matrica:

- Lipīgs akrilāta kopolimērs
- Izopropilmiristāts

Noplēšamais slānis:

- Poliesteris

6.2 Nesaderība

Lai novērstu transdermālā plāksterā pielīpšanas traucējumus, uz zāļu lietošanai paredzētā ādas apvidus nedrīkst lietot krēmus, losjonus vai pulverus.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Ar karstumu noslēgti maisiņi, kas pagatavoti no papīra/alumīnija/akrilonitril-metakrilāta kopolimēra lamināta. Viens maisiņš satur vienu transdermālo plāksteri.

Pieejams iepakojumos, kas satur 7, 30, 60 un 90 maisiņus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Izlietotie transdermālie plāksteri jāpārloka uz pusēm ar lipīgo virsmu uz iekšpusi, jāievieto oriģinālajā iepakojuma paciņā un jāizmet drošā un bērniem nepieejamā un neredzamā vietā. Visi izlietotie vai neizlietotie transdermālie plāksteri jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām vai jāatgriež aptiekā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības piešķiršanas brīdī šo zāļu periodiski atjaunojamā drošuma ziņojumu iesniegšana nav nepieciešama. Taču reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi, ja šīs zāles ir iekļautas Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD saraksts), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

RAĪ jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz

- Pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- Ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

RAĪ jānodrošina, ka pēc diskusijām un vienošanās ar valsts kompetentajām iestādēm katrā no dalībvalstīm, kurā tirgo RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD., tajā brīdī, kad transdermālie plāksteri tiek laisti tirgū un pēc tam visi ārsti, kuri varētu nozīmēt RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD., tiek nodrošināti ar informatīvo materiālu paketi, kas satur šādus pamatelementus:

- Zāļu aprakstu
- Pacienta atgādinājuma karti
- Norādījumus nodrošināt pacientus un aprūpētājus ar pacienta atgādinājuma karti

Pacienta atgādinājuma kartē jābūt šādai pamatinformācijai:

- Pirms VIENA jauna plāksteru uzlikšanas noņemiet iepriekšējo plāksteri.
- Lietojiet tikai vienu plāksteri dienā.
- Nesagrieziet plāksteri gabalos.
- Piespiediet plāksteri ar rokas plaukstu cieši vismaz 30 sekundes pie izraudzītās vietas.
- Kā izmantot atgādinājuma karti plāksteru uzlikšanas un noņemšanas laika pierakstīšanai.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANĀS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 4,15 cm² transdermāls plāksteris satur 7,17 mg rivastigmīna un atbrīvo 4,6 mg/24 stundu laikā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī poliesteri, etilvinilacetātu, lipīgu akrilāta kopolimēru un izopropilnāftātū.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 transdermālie plāksteri
30 transdermālie plāksteri
60 transdermālie plāksteri
90 transdermālie plāksteri

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Transdermālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermāls plāksteris
rivastigminum
Transdermālai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

1 transdermāls plāksteris maisiņā.

6. OTHER

Lietojiet vienu plāksteri dienā. Noņemiet iepriekšējo plāksteri pirms VIENA jauna plākstera uzlikšanas.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 8,3 cm² transdermāls plāksteris satur 14,33 mg rivastigmīna un atbrīvo 9,5 mg/24 stundu laikā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī poliesteri, etilvinilacetātu, lipīgu akrilāta kopolimēru un izopropilnāfistātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 transdermālie plāksteri
30 transdermālie plāksteri
60 transdermālie plāksteri
90 transdermālie plāksteri

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Transdermālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermāls plāksteris
rivastigminum
Transdermālai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

1 transdermāls plāksteris maisiņā.

6. OTHER

Lietojiet vienu plāksteri dienā. Noņemiet iepriekšējo plāksteri pirms VIENA jauna plākstera uzlikšanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

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

Rivastigminum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rivastigmine 3M Health Care Ltd. un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rivastigmine 3M Health Care Ltd. lietošanas
3. Kā lietot Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rivastigmine 3M Health Care Ltd. un kādam nolūkam tās lieto

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. aktīvā viela ir rivastigmīns.

Rivastigmīns pieder zāļu grupai, ko sauc par holīnesterāzes inhibitoriem. Pacienti ar Alzheimeru demenci smadzenēs iet bojā noteikta tipa nervu šūnas, kā rezultātā pazeminās nervu impulsu pārvadītāja acetilholīna (viela, kas ļauj nervu šūnām sazināties savā starpā) līmenis. Rivastigmīns iedarbojas, bloķējot enzīmus, kas noārdā acetilholīnu: acetilholīnesterāzi un butirilholīnesterāzi. Bloķējot šos enzīmus, Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ļauj paaugstināties acetilholīna līmenim galvas smadzenēs, tādējādi palīdzot samazināt Alzheimeru slimības.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar vieglu vai vidēji smagu Alzheimeru demenci - progresējošiem smadzeņu darbības traucējumiem, kas pakāpeniski ietekmē atmiņu, prāta spējas un uzvedību.

2. Kas Jums jāzina pirms Rivastigmine 3M Health Care Ltd. lietošanas

Nelietojiet Rivastigmine 3M Health Care Ltd. šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret rivastigmīnu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret līdzīga veida zālēm (karbamāta atvasinājumiem).
- ja Jums ir ādas reakcijas, kas izplatās tālāk par plāksteru robežām, ja pastiprinās lokālas reakcijas (piemēram, čūlas, pastiprināts ādas iekaisums, tūska) un, ja 48 stundu laikā pēc transdermālā plāksteru noņemšanas stāvoklis neuzlabojas.

Ja tas attiecas uz Jums, nelietojiet Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālos plāksterus un pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rivastigmine 3M Health Care Ltd. lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi neregulāra sirds darbība.
- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi aktīva kuņģa čūla.

- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi apgrūtināta urīna izvadīšana.
- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijuši krampji.
- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi astma vai smaga elpceļu slimība.
- ja Jūs ciešat no trīces.
- ja Jums ir maza ķermeņa masa.
- ja Jums ir kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša (slikta pašsajūta), vemšana un caureja. Ilgstošas vemšanas vai caurejas gadījumā Jums var attīstīties dehidratācija (liels šķidruma zudums no organisma).
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Ja tas attiecas uz Jums, Jūsu ārsts var vēlēties Jūs rūpīgi novērot šo zāļu lietošanas laikā.

Ja Jūs neesat lietojis plāksteri vairākas dienas, nelietojiet nākamo pirms neesat konsultējies ar savu ārstu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Nav atbilstoši indikāciju rivastigmīna lietošanai, lai ārstētu Alzheimerā slimību pediatrikās populācijas pacientiem.

Citas zāles un Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, esat lietojis pēdējā laikā vai varētu lietot.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. var mijiedarboties ar antiholīnēriskajiem līdzekļiem, no kuriem daži ir zāles, ko lieto, lai atvieglotu krampjus un spazmas vēderā (piemēram, diciklomīns), lai ārstētu Parkinsona slimību (piemēram, amantadīns), vai novērstu sliktu odu ceļojot (piemēram, difenhidramīns, skopolamīns vai meklizīns).

Ja Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteru lietošanas laikā Jums jāveic ķirurģiskas operācijas, pastāstiet savam ārstam, ka tos lietojat, jo anestēzijas laikā tie var pastiprināt dažu muskuļu relaksantu iedarbību.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece, jāizvairās Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteru lietošanas ieguvumi un iespējamā ietekme uz Jūsu vēl nedzimušo bērnu. Rivastigmīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteru lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūsu ārsts pastāstīs Jums, vai Jūsu slimības dēļ Jūs varat droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālie plāksteri var izraisīt ģīboni vai stipru apjukumu. Ja Jums rodas ģībšanas sajūta vai apjukums, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai veikt citas darbības, kad nepieciešama uzmanība.

3. Kā lietot Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar šo instrukciju vai saskaņā ar sava ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

SVARĪGI:

- **noņemiet iepriekšējo plāksteri pirms VIENA jauna plākstera uzlikšanas.**

- **Lietojiet tikai vienu plāksteri dienā.**
- **Nesagrieziet plāksteri gabalos.**
- **Piespiediet plāksteri ar rokas plaukstu cieši pie izraudzītās vietas uz vismaz 30 sekundēm.**

Kā uzsākt terapiju

Jūsu ārsts Jums pateiks, kāds Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālais plāksteris Jums ir piemērotāks.

- Terapija parasti tiek sākota ar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Ieteicamā dienas deva ir Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h. Ja panesamība ir laba, ārstējošais ārsts var apsvērt iespēju palielināt devu līdz 13,3 mg/24 h (šī lielā deva pašlaik nav pieejama no 3M Health Care Ltd., bet tā var būt pieejama no citiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem).
- Vienā reizē lietojiet tikai vienu Rivastigmine 3M Health Care Ltd. plāksteri un pēc 24 stundām nomainiet plāksteri ar jaunu.

Terapijas kursa laikā Jūsu ārsts var pielāgot Jums devu, kas atbilstu Jūsu individuālai nepieciešamībai.

Ja Jūs neesat lietojis plāksterus trīs dienas, nelietojiet nākamo plāksteri, pirms neesat konsultējies ar savu ārstu. Ārstēšanu ar transdermālajiem plāksteriem drīkst atsākt ar tādu pašu devu, ja ārstēšana nav bijusi pārtraukta ilgāk par trim dienām. Pretējā gadījumā Jūsu ārsts atsāks ārstēšanu ar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

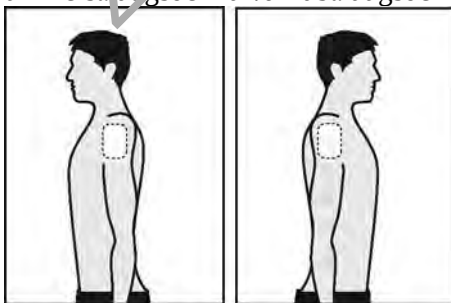
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. drīkst lietot kopā ar pārtiku, dzērieniem un alkoholu.

Kur Jums jālieto Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālais plāksteris

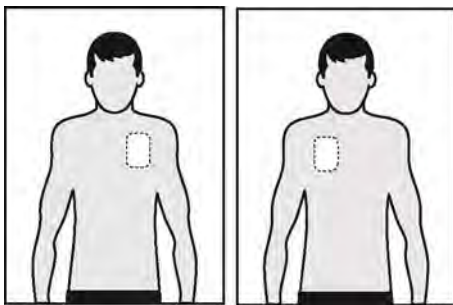
- Pārliedzinieties pirms plāksteru lietošanas, ka Jūsu āda ir tīra, sausa un bez apmatojuma, bez lietota pulvera, eļļas, mitrinātāja vai losjona, kas varētu traucēt pilnīgai plāksteru pielipšanai ādai, bez griezumiem, izsitumiem un/vai kairinājuma.
- **Pirms jauna plāksteru lietošanas rūpīgi noņemiet visus jau aplicētos plāksterus.** Vairāku plāksteru vienlaicīga aplicēšana uz Jūsu ķermeņa var pakļaut Jūs pārmērīgai šo zāļu iedarbībai, kas var būt iespējami bīstama.
- Lietojiet **VIENU** plāksteri dienā un **TIKAI VIENĀ** no sekojošām norādītajām vietām kā attēlots sekojošos attēlos:

Ik pēc 24 stundām noņemiet iepriekšējo plāksteri, pirms uzlikt VIENU jaunu plāksteri un lietojiet to TIKAI VIENĀ no sekojošām iespējamām vietām.

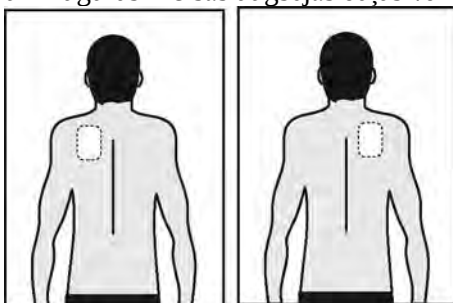
- uz kreisā augšdelma **vai** labā augšdelma



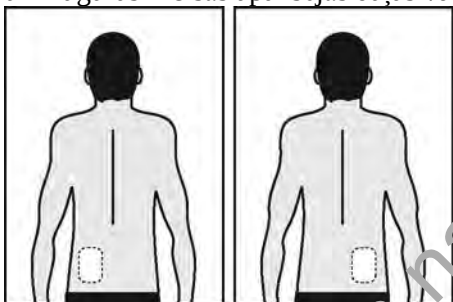
- uz krūškurvja kreisās augšējās daļas **vai** krūškurvja labās augšējās daļas (**izņemot krūtis**)



- uz muguras kreisās augšējās daļas **vai** muguras labās augšējās daļas



- uz muguras kreisās apakšējās daļas **vai** muguras labās apakšējās daļas



Mainot plāksteri, Jums jānoņem iepriekšējās dienas plāksteris, pirms Jūs lietojiet jaunu plāksteri katru reizi uz cita ādas apvidus (piemēram, uz ķermeņa labās puses vienu dienu un uz kreisās puses nākamā dienā, uz ķermeņa augšējās daļas vienu dienu, un uz ķermeņa apakšējās daļas nākamā dienā). Nelietojiet jaunus plāksterus divas reizes uz viena un tā paša ādas apvidus 14 dienu laikā.

Kā lietot Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteri

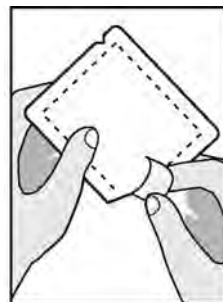
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. plāksteri ir caurspīdīgi plastikāta plāksteri, kas pielīp pie ādas. Katrs plāksteris ir iepakots vienā paciņā, kas to aizsargā līdz brīdim, kad esat gatavs to uzlikt. Atveriet paciņu un izņemiet plāksteri tieši pirms lietošanas.

Rūpīgi noņemiet esošo plāksteri, pirms uzlikt jaunu.

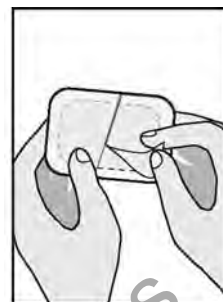
Pacientiem, kuri uzsāk terapiju pirmo reizi un pacientiem, kuri atsāk ārstēšanos ar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pēc terapijas pārtraukuma, lūdzu sākat ar otro attēlu.



- Katrs plāksteris ir iepakots atsevišķā aizsargmaisiņā. Maisiņš Jums jāatver tikai tad, kad Jūs esat gatavs lietot plāksteri. Atplēsiet maisiņu, kur tas norādīts un izņemiet plāksteri no maisiņa. Maisiņu var atvērt divās vietās.



- Plāksterā lipīgo daļu klāj aizsargpārklājums. Noplēsiet vienu pusi aizsargpārklājuma un neaizskariet lipīgo plāksterā daļu ar pirkstiem.



- Uzlieciet plāksterā lipīgo daļu uz muguras augšējās vai apakšējās daļas, augšdelma vai krūškurvja, un pēc tam noplēsiet otru aizsargpārklājuma pusi.



- Pēc tam piespiediet plāksteri ar rokas plaukstu cieši pie izraudzītās vietas uz vismaz 30 sekundēm, lai nodrošinātu, ka tas būs kārtīgi pielipis.



Ja tas Jums palīdz, Jūs varat uzrakstīt, piemēram, nedēļas dienu, uz plāksterā ar smalku pildspalvu.

Plāksteris jānēsā nepārtraukti līdz laikam, kad to jānomaina ar jaunu. Jūs varat vēlēties izmēģināt dažādas vietas, uzliekot jaunu plāksteri, un atrast Jums visērtāk lietojamās, kur plāksteri nenoberž apģērbs.

Kā noņemt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteri

Viegli pavelciet plāksterā malu, lai to lēnām noņemtu no ādas. Ja uz ādas ir palikušas līmējošā materiāla atliekas, nedaudz samitriniet ādas rajonu ar siltu ūdeni un ziepēm, vai eļļu zīdaiņiem, lai notīrītu ādu. Nedrīkst izmantot alkoholu vai citus šķīdinātājus (nagu lakas noņēmēju vai citus šķīdinātājus).

Pēc plāksterā noņemšanas nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Gadījumā, ja notikusi saskare ar acīm vai, ja pēc plāksterā noņemšanas acīs parādās apsārtums, nekavējoties izskalojiet acis ar lielu daudzumu ūdens, un, ja simptomi neizzūd, meklējiet medicīnisko palīdzību.

Vai ar uzliktu Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālo plāksteri Jūs varat iet vannā, peldēties vai atrasties saulē?

- Vannošanās, peldēšanās vai dušošanās neietekmē plāksteri. Pārliedzinieties, ka plāksteris neatlīmējas šai laikā.
- Nepakļaujiet ilgstoši plāksteri pārmērīgai ārēja karstuma avota (piemēram, pārmērīga saules starojuma, saunas, solārija) ietekmei.

Ko darīt, ja plāksteris nokrīt

Ja plāksteris nokrīt, uzlieciet jaunu tā vietā uz atlikušo dienas daļu, un tad aizstājiet to parastajā laikā nākamajā dienā.

Kad un cik ilgi Jums jālieto Rivastigmine 3M Health Care Ltd. transdermālais plāksteris

- Lai gūtu labumu no ārstēšanas, Jums katru dienu jālieto jauns plāksteris, vēlams vienā un tajā pašā laikā.
- Vienā reizē lietojiet tikai vienu Rivastigmine 3M Health Care Ltd. plāksteri un pēc 24 stundām nomainiet plāksteri ar jaunu.

Ja Jūs esat lietojis Rivastigmine 3M Health Care Ltd. vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis vairāk nekā vienu plāksteri, noņemiet no ādas visus plāksterus un pastāstiet savam ārstam, ka esat nejauši lietojis vairāk nekā vienu plāksteri. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Dažiem cilvēkiem, kuri nejauši lietojuši pārāk daudz Rivastigmine 3M Health Care Ltd., novērota slikta dūša, vemšana, caureja, paaugstināts asinsspiediens un halucinācijas. Iespējama arī palēnināta sirdsdarbība un ģībonis.

Ja Jūs esat aizmirsis lietot Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Ja Jūs konstatējat, ka esat aizmirsis lietot plāksteri, nekavējoties uzlieciet to. Nākamo plāksteri Jūs varat lietot nākamajā dienā parastajā laikā. Nelietojiet divus plāksterus, lai aizvietotu aizmirsto plāksteru lietošanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs pārtraucat lietot plāksteri.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības Jums biežāk iespējamās šo zāļu lietošanas sākumā vai palielinot to devu. Parasti Jūsu organismam pierodot pie šīm zālēm, blakusparādības pakāpeniski izzūd.

Ja Jums rodas jebkura no šīm blakusparādībām, kas var kļūt nopietnas, noņemiet plāksteri un nekavējoties pastāstiet to savam ārstam:

Bieži (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10)

- Apetītes zudums
- Reiboņa sajūta
- Uzbudinājuma vai miegainības sajūta
- Urīna nesaturēšana (nespēja pietiekami saturēt urīnu)

Retāk (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 100)

- Sirdsdarbības traucējumi, piemēram, palēnināta sirdsdarbība
- Neesošu lieto redzēšana (halucinācijas)
- Kuņģa čūla
- Dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums)
- Hiperaktivitāte (pārmērīga aktivitāte, nemiers)
- Agresivitāte

Reti (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000)

- Kritieni

Ļoti reti (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10000)

- Roku vai kāju stīvums
- Roku trīce

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas plāksterā aplikācijas vietā, piemēram, čūlas vai ādas iekaisums
- Parkinsona slimības pasliktināšanās – piemēram, trīce, stīvums, palēninātas kustības
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums – simptomi ir stipras sāpes vēdera augšējā daļā, ko bieži vien pavada slikta dūša un vemšana
- Paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība
- Paaugstināts asinsspiediens
- Krampji
- Aknu darbības traucējumi (dzeltena āda, acu baltumu dzelte, patoloģiski tumšs urīns vai neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, nogurums un apetītes zudums)
- Izmaiņas analīzēs, kas nosaka kā darbojas Jūsu aknas
- Nemiera sajūta

Ja Jums rodas jebkura no iepriekš minētajām blakusparādībām, noņemiet plāksteri un nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības, kas novērotas, lietojot Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kapsulas vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai, kas var rasties arī lietojot plāksteri:

Bieži (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10)

- Pastiprināta siekalu izdalīšanās
- Apetītes zudums
- Nemiera sajūta
- Vispārīgi slikta pašsajūta
- Trīsas vai apjukuma sajūta
- Pastiprināta svīšana

Retāk (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 100)

- Neregulāra sirdsdarbība (piemēram, paātrināta sirdsdarbība)
- Miega traucējumi
- Nejauši kritieni

Reti (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000)

- Krampji
- Zarnu čūla
- Sāpes krūškurvī, ko iespējams izraisa sirds spazmas

Ļoti reti (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10000)

- Paaugstināts asinsspiediens
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums – simptomi ir stipras sāpes vēdera augšējā daļā, ko bieži vien pavada slikta dūša un vemšana
- Zarnu asiņošana, kas izpaužas asins piejaukums izkārnījumos vai vemšanas gadījumā
- Neesošu lieto redzēšana (halucinācijas)
- Dažiem pacientiem, kuriem novērojama smaga vemšana, radās cauruļveida orgāna, kas savieno mutes dobumu ar kuņģi (barības vads), plīsums

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontakinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes vai maisiņa pēc „Derīgs līdz:” vai „Exp”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs pamanāt, ka plāksteri ir bojāti vai redzamas atvēršanas pazīmes.
- Pēc plākstera noņemšanas pārlokiet to ar lipīgajām malām uz iekšpusi un saspiediet tās kopā. Ielieciet izlietoto plāksteri tā iepakojuma paciņā un iznīciniet to tā, lai tam nevarētu piekļūt bērni. Pēc plākstera noņemšanas nepieskarieties acīm ar pirkstiem un nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Ja Jūsu rajonā saimniecības atkritumi tiek sadedzināti, Jūs varat izmest plāksteri kopā ar sadzīves atkritumiem. Pretējā gadījumā atgrieziet izlietotos plāksterus aptiekā, vēlams to oriģinālajā iepakojumā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā iznīcināt zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rivastigmine 3M Health Care Ltd. satur

- Aktīvā viela ir rivastigmīns.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermālie plāksteri: katrs transdermāls plāksteris atbrīvo 4,6 mg rivastigmīna 24 stundu laikā. Katrs 4,15 cm² transdermāls plāksteris satur 7,17 mg rivastigmīna.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermālie plāksteri: katrs transdermāls plāksteris atbrīvo 9,5 mg rivastigmīna 24 stundu laikā. Katrs 8,3 cm² transdermāls plāksteris satur 14,33 mg rivastigmīna.
- Citas sastāvdaļas ir poliesteris, etilvinilacetāts, lipīgs akrilāta kopolimērs un izopropilmiristāts.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ārējais izskats un iepakojums

Transdermāliem plāksteriem ir taisnstūrveida forma ar noapaļotām malām. Plāksteru izmērs ir apmēram 2,5 cm x 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermāls plāksteris) vai 3,5 cm x 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermāls plāksteris).

Katrs transdermāls plāksteris sastāv no trīs slāņiem: pamatslāņa, aktīvās vielas saturošā lipīgā slāņa un noplēšama, caurspīdīga, slāņa ar līniju atplēšanai. Pamatslānis ir caurspīdīgs un tas ir marķēts ar “R5” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermāls plāksteris) vai “R10” (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermāls plāksteris).

Viens aizlīmēts maisiņš satur vienu transdermālo plāksteri. Plāksteri pieejami iepakojumos, kas satur 7, 30, 60 un 90 maisiņus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta { mēnesis GGGG }

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas