

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda terġi 4.6 mg ta' rivastigmine kull 24 siegħa. Kull garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda ta' 4,15 cm<sup>2</sup> fiha 7,17 mg ta' rivastigmine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda

Garzi rettangolari, qies ta' madwar 2.5 ċm x 1.8 ċm b' kantunieri għat-tond. Kull garża tikkonsisti minn tahlita ta' inforra li tista' titneħħa, trasparenti, 'split release', saff funzjonali li fih matrici bi droga fil-kolla (DIA), u saff li jirrinforza u protettiv. Is-saff li jirrinforza huwa trasparenti għal trasluċidu, immarkat b' mudell ripetut ta' "R5".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' sintomi ta' dimenzja ta' Alzheimer li jkunu hfief għal moderatament severi.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun segwita minn tabib li għandu esperjenza fid-dijanjożi u l-kura ta' dimenzja ta' Alzheimer. Id-dijanjożi għandha tiġi magħmula skont il-linji gwida kurrenti. Bhal kull kura li tinbeda għall-pazjent b' dimenzja, terapija b' rivastigmine għandha tibda tingħata biss jekk ikun hemm persuna li tiegħu hekk il-kura sabiex jagħti u jommonitorja b' mod regolari l-kura.

#### Požoloġija

Garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda	Rata ta' helsien ta' Rivastigmine <i>in vivo</i> kull 24 siegħa
Rivastigmine 4.6 mg/24 h	4.6 mg
Rivastigmine 9.5 mg/24 h	9.5 mg
Rivastigmine 13.3 mg/24 h*	13.3 mg

\* L-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13.3mg/24siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda bħalissa mhux disponibbli, għalkemm din il-preżentazzjoni tista tkun disponibbli minn detenturi ohra għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

### Doża tal-bidu

Il-kura tinbeda b'4.6 mg/24 siegħa.

### Doża ta' manteniment

Wara mill-anqas erba' gimghat ta' kura u jekk ikun ittollerat sew, skont it-tabib li jkun qed jikkura, din id-doża għandha tiġi miżjuda għal 9.5 mg/24 siegħa, li hija d-doża effettiva ta' kuljum rakkomandata li tista' tibqa' tinghata sakemm il-pazjent ikun għadu juri benefiċċju terapewtiku.

### Żieda fid-doża

9.5 mg/24 siegħa, li hija d-doża effettiva ta' kuljum rakkomandata li għandha tibqa' tinghata sakemm il-pazjent ikun għadu juri benefiċċju terapewtiku. Jekk ikun ittollerat tajjeb u biss wara minimu ta' s tt xhur ta' kura b'9.5 mg/24 siegħa, it-tabib li jkun qed jikkura jista' jikkunsidra li jzid id-doża għal 13.3 mg/24 siegħa f'pazjenti li wrew deterjorazzjoni konjittiva qawwiya (eż. tnaqqis fl-MMSE) u jew tnaqqis funzjonali (skont il-gudizzjoni tat-tabib) waqt li jinghataw d-doża effettiva ta' kuljum rakkomandata ta' 9.5 mg/24h (ara sezzjoni 5.1).

Il-benefiċċju kliniku ta' rivastigmine għandu jerga' jiġi evalwat fuq bażi regolari. Wieċed għandu wkoll iqis li jwaqqfu meta m'għadx fadal evidenza tatl-effett terapewtiku tal-aħjar doża.

Il-kura għandha titwaqqaf għal xi żmien jekk jidhru reazzjonijiet avversi gas rointestinali sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jgħaddu. Il-kura b'garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda tista' terġa' tinbeda bl-istess doża jekk il-kura ma tkunx twaqqfet għal aktar minn tliet ijiem. Inkella l-kura trid terġa' tinbeda b'4.6 mg/24 siegħa.

### Biex taqleb minn kapsuli jew soluzzjoni orali għall-garża li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda

Mit-tqabbil tal-esponimenti ta' rivastigmine orali u dak li jgħaddi minn ġol-ġilda (ara sezzjoni 5.2), pazjenti ikkurati bil-kapsuli rivastigmine jew soluzzjoni orali jistgħu jinqalbu għall-garża li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kif ġej:

- Pazjent fuq doża ta' 3 mg/jum rivastigmine orali jistgħu jinqalbu għal 4.6 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.
- Pazjent fuq doża ta' 6 mg/jum rivastigmine orali jistgħu jinqalbu għal 4.6 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.
- Pazjent fuq doża stabbli li jkun jiflaħ sew għaliha ta' 9 mg/jum rivastigmine orali jista' jinqaleb għal 9.5 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda. Jekk id-doża orali ta' 9 mg/jum ma kinix stabbli u l-pazjent ma kienx jiflaħ sew għaliha, huwa rakkomandat li jinqaleb għal 4.6 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.
- Pazjent fuq doża ta' 12 mg/24 siegħa rivastigmine orali jista' jinqaleb għal 9.5 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.

Wara li jinqalbu għal 4.6 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda, sakemm dawn ikun jifilhu sew għalihom għal mill-anqas erba' gimghat ta' kura, id-doża ta' 4.6 mg/24 siegħa għandha tiżdied għal 9.5 mg/24 siegħa, li hija d-doża effettiva rakkomandata.

Huwa rikkmandat li l-ewwel garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda titwahhal fil-jum ta' wara l-aħhar doża orali.

### Popolazzjonijiet speċjali

- Popolazzjoni pedjatrika: Rivastigmine 3M Health Care Ltd. fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fejn jidhul it-trattament tal-marda ta' Alzheimer.
- Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg: Għandha tiġi eżerċitata kawtela speċjali fit-titrazzjoni pazjenti b'piż ta' inqas minn 50 kg għad-doża effettiva rakkomandata ta' 9.5 mg/24 siegħa (ara sezzjoni 4.4). Dawn jistgħu jhossu aktar reazzjonijiet avversi, u huwa aktar probabbli li jkollha titwaqqfilhom il-kura minhabba reazzjonijiet avversi.
- Indeboliment epatiku: M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment

epatiku. Madanakollu, minhabba zieda fl-esponiment f' dawn il-popolazzjonijiet kif gie osservat bil-forom orali, ir-rakkomandazzjonijiet sabiex id-doża tkun maħduma skont it-tolleranza tal-individwu għandhom jiġu segwiti bir-reqqa minhabba li pazjenti b'indeboliment epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi. Pazjenti b'indeboliment epatiku sever ma kinux studjati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

- Indeboliment renali: M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment renali. Madanakollu, minhabba zieda fl-esponiment f' dawn il-popolazzjonijiet kif gie osservat bil-forom orali, ir-rakkomandazzjonijiet sabiex id-doża tkun maħduma skont it-tolleranza tal-individwu għandhom jiġu segwiti bir-reqqa minhabba li pazjenti b'indeboliment renali klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-garżi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda għandhom jitwāhhlu darba kuljum ma' ġilda li tkun nadifa, xotta, mingħajr xagħar, intatta u b'saħħitha fuq in-naħa ta' fuq jew t'isfel tad-dahar, parti ta' fuq tad-driegħ jew sieder, f' post fejn ma jkunx ihokk ma' hwejjeġ issikkati. Mhux irrikmandat li twāhhal il-garża li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda mal-koxxa jew l-addoġġe minhabba t-tnaqqis fil-biodisponibilità ta' rivastigmine li deher meta l-garża li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda twāhhlet f' dawn il-partijiet tal-ġisem.

Il-garża li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda m'għandhiex titwāhhal ma' ġilda li hi ħamra, irritata jew li jkun fiha xi qata'. It-twāhhil fl-istess parti tal-ġisem fi żmien 14-il jum għandu jiġi evitat sabiex jitnaqqas ir-riskju li jista' jkun hemm ta' irritazzjoni tal-ġilda.

#### **Wieħed għandu jinforma kif meħtieġ lill-pazjenti u lil min qed jkollhom għandu jkollhom dwar kif għandhom jintużaw il-garżi:**

- Il-garża tal-jum ta' qabel għandha titneħħa qabel ma tittejjegħed oħra ġdida kuljum (ara sezzjoni 4.9)
- Il-garża għandha titbiddel ma' waħda ġdida waqt 24 siegħa. Garża waħda biss għandha tintlibes f'kull hin (ara sezzjoni 4.9).
- Il-garża għandha tingħafas 'l isfel bis-saħħa għal mill-inqas 30 sekonda billi tuża l-pala ta' idek sakemm it-trufijiet jehlu sew.
- Jekk il-garża tinqala', għandha titwāhhal oħra ġdida għall-kumpliment tal-ġurnata, u l-għada trid tinbidel ma' waħda ġdida fl-istess hin bħas-soltu.
- Il-garża tista' tintuża f'kull sit wazzjoni tal-ġurnata, inkluż waqt li qed tiehu banju jew meta t-temp ikun sħun.
- Il-garża ma tistax tkun esposta għal kwalunkwe sors ta' sħana minn barra (eż. dawl żejjeġ tax-xemx, sawni, solarju) għal perjodi twal ta' hin.
- Il-garża m'għandhiex tinqata' f'biċċiet.

#### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali huwa kontraindikant għal pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għas-sustanza attiva rivastigmine, għal derivati tat-tip carbamate jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Reżisti storja ta' reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuġġerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku għall-garża ta' rivastigmine (ara sezzjoni 4.4).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

L-inċidenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi ġeneralment jiżdiedu b'dozi aktar għoljin, l-aktar meta jkun hemm tibdil fid-dozi. Jekk il-kura tiġi mwaqqfa għal aktar minn tlitt ijiem, din għandha terġa' tiġi mibdija b'4.6 mg/24 siegħa.

### Użu hażin tal-prodott mediċinali u żbalji fid-doża mogħtija li jwasslu għal doża eċċessiva

Użu hażin tal-prodott mediċinali u żbalji fid-doża mogħtija bil-garża Exelon li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda wasslu għal reazzjonijiet avversi serji; f'xi każijiet kien hemm bżonn li wiehed jiddaħħal l-isptar, u rarament wasslu għal mewt (ara sezzjoni 4.9). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' użu hażin tal-prodott mediċinali u żbalji fid-doża mogħtija kienu jinvolvu li dak li jkun ma neħhiex il-garża l-qadima meta qieghed waħda ġdida u l-użu ta' aktar minn garża waħda fl-istess hin. Wiehed għandu jinforma kif meħtieġ lill-pazjenti u lil min qed jieħu hsiebhom dwar kif għandhom jintużaw il-garżi Exelon li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

### Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali bħal dardir rimettar u dijarea huma relatati mad-doża, u jistgħu jseħħu meta tkun qed tinbeda l-kura u/jew tkun qed tiġi miżjuda d-doża (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jseħħu b'mod aktar komuni fin-nisa. Pazjenti li juru sinjali jew sintomi ta' deidrazzjoni minhabba rimettar jew dijarea kontinwi jistgħu jiġu kkurati bl-ġħoti ta' fluwidi mill-vina u bħall-titnaqqas jew titwaqqaf id-doża kemm-il darba dak li jkun jinduna bihom u jittrattahom minnufih. Id-deidrazzjoni tista' tkun assoċjata ma' episodji serji.

### Telf ta' piż

Pazjenti bil-marda ta' Alzheimer jistgħu jitlew l-piż waqt li jkunu qed jieħdu imilitari ta' cholinesterase, inkluż rivastigmine. Il-piż tal-pazjent għandu jkun immonitorjat waqt it-terapija bil-garżi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda Exelon.

### Reazzjonijiet avversi oħrajn

Għandha ssir attenzjoni meta jiġu ordnati l-garżi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda Exelon:

- lill-pazjenti b'sindrome ta' sinus marid jew difetti tal-konduzzjoni (imblukkar sinoatrijali, imblukkar atrijuventrikulari) (ara sezzjoni 4.8);
- lill-pazjenti b'ulċeri attivi fl-istonku jew tad-duweden u jew pazjenti li huma predisposti għal dawn il-kondizzjonijiet għaliex rivastigmine jista' jżid is-sekrezzjonijiet tal-istonku (ara sezzjoni 4.8);
- lill-pazjenti li huma predisposti li jsofru minn imblukkar tal-awrina u aċċessjonijiet għaliex il-kolinomimetici jistgħu jikkawżaw jew jaggravaw dan il-mard;
- lill-pazjenti li fil-passat sofrew bl-ażma jew b'mard ostruttiv tal-pulmun.

### Reazzjonijiet minhabba l-garża fis-sit tal-applikazzjoni

Jista' jkun hemm reazzjonijiet minhabba l-garża ta' rivastigmine fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-ġilda u li normalment ikunu ħfief jew moderati fl-intensità. Wiehed għandu jinforma kif meħtieġ lill-pazjenti u lil min qed jieħu hsiebhom.

Dawn ir-reazzjonijiet n-normali fihom infushom indikazzjoni ta' sensitività. Madanakollu, l-użu tal-garża ta' rivastigmine jista' jwassal għal dermatite minhabba kuntatt allergiku.

Wiehed għandu jissuspetta li hemm dermatite minhabba kuntatt allergiku jekk ir-reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni jinfirxu lil hinn mid-daqs tal-garża, jekk ikun hemm evidenza ta' reazzjoni lokali aktar qawwi (eż. zieda fl-eritema, edima, infafet, bzieżaq) u jekk is-sintomi ma jmorrux għall-aħjar b'mod qawwi fi żmien 48 siegħa minn meta titneħħa l-garża. F'każijiet bħal dawn, it-trattament għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuġġerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku għall-garża ta' rivastigmine u li xorta għad għandhom bżonn it-trattament b'rivastigmine għandhom jaqilbu biss għal rivastigmine mill-ħalq wara li testijiet allergici negattivi u taħt kontroll mediku mill-qrib. Jista' jkun li xi pazjenti li spiċċaw sensitivi għal rivastigmine wara li kienu esposti għall-garża ta' rivastigmine ma jkunux jistgħu jieħdu rivastigmine fl-ebda forma.

Wara li l-prodott tqieghed fis-suq, kien hemm rapporti rari minn pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet mifruxa ta' sensitività eċċessiva fuq il-ġilda meta mogħtija rivastigmine irrISPETTIVAMENT mill-mod kif

dan inghata (mill-halq, mill-ġilda). F'dawn il-kazijiet, it-trattament għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

#### Prekawzjonijiet u twissijiet oħrajn

Rivastigmine jista' jaggrava jew jikkawża sintomi ekstrapiramidali.

Għandu jiġi evitat il-kuntatt mal-ġhajnejn wara li tkun missejt il-garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (ara sezzjoni 5.3). L-idejn għandhom jinhaslu bis-sapun u l-ilma wara li titneħħa l-garza. F'każ ta' kuntatt mal-ġhajnejn jew l-ġhajnejn jihmaru wara li tkun missejt il-garza, laħlah minnufih b'hafna ilma u hu parir mediku jekk is-sintomi ma jghaddux.

#### Popolazzjonijiet speċjali

- Pazjenti li jkollhom piż taht il-50 kg jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi u hemm aktar kans li jwaqqfuh minhabba r-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.2). Ittitra lill-pazjenti b'kawża fil-waqt li timmontirjahom għal reazzjonijiet avversi (eż. dardir eċċessiv jew rimetta) u kkunsidra li tnaqqas id-doża ta' manutenzjoni għall-garza li tipprovdi medicina li tghaddi għal ġol-ġilda b'doża ta' 4.6 mg/24h jekk dawn ir-reazzjonijiet avversi jiżviluppaw.
- Indeboliment epatiku: Pazjenti b'indeboliment epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Ikkunsidra li tuża garza li tipprovdi medicina li tghaddi għal ġol-ġilda b'doża ta' 4.6 mg/24h kemm bhala doża inizjali u wkoll **massima** għal dawn il-pazjenti.
- Indeboliment renali: Pazjenti b'indeboliment renali klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Ikkunsidra li tuża garza li tipprovdi medicina li tghaddi għal ġol-ġilda b'doża ta' 4.6 mg/24h kemm bhala doża inizjali u wkoll **massima** f'dawn il-pazjenti.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni speċifiku dwar interazzjonijiet bil-garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. .

Bhala sustanza li tinibixxi cholinesterase, rivastigmine jista' jeżagera l-effetti rilassanti tal-muskoli tat-tip *succinylcholine* waqt il-loppju. Hija tal-komandata attenzjoni fl-għażla ta' sustanzi tal-loppju. Tista' tiġi kkunsidrata l-possibiltà ta' agġustamenti tad-doża jew twaqqif temporanju tal-kura jekk meħtieġa.

Minhabba l-effetti farmakodinamiċi tiegħu, rivastigmine m'għandux jinghata fl-istess hin ma' sustanzi oħrajn tat-tip kolinomimetici, u jista' jfjikkell l-attività ta' prodotti mediċinali tat-tip antikolinergici.

Fi studji fuq voluntiera b'saħħithom, ma dehret l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn rivastigmine u digoxin, warfarin, diazepam, jew fluoxetine. Iż-zieda fil-hin tal-protrombin li hija kkaġunata minn warfarin mhux effettwata meta jinghata rivastigmine. Ma ġew osservati l-ebda effetti hżiena fuq il-konduktività kardijaka, meta ngħataw digoxin u rivastigmine fl-istess hin.

L-ġħoġja fl-istess hin ta' rivastigmine ma' prodotti mediċinali li jiġu ordnati ta' spiss, bhala antaċidi, antiemetici, antidijabetici, mediċini tal-pressjoni li jaħdmu b'mod ċentrali, imblukkaturi beta, imblukkaturi tal-kanali tal-calcium, sustanzi inotropici, mediċini għall-angina, aġenti mhux setrojđali kontra l-infjammazzjoni, estrogeni, analġesici, benzodiazepini u antiistaminici, ma kinetx assoċjata ma' tibdil fil-kinetika ta' rivastigmine jew zieda fir-riskju ta' effetti hżiena klinikament rilevanti.

Minhabba l-metaboliżmu tiegħu, mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet metabolici ma' prodotti mediċinali oħra, għalkemm rivastigmine jista' jinibixxi l-metaboliżmu medjat minn butyrylcholinesterase ta' sustanzi oħrajn.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

M'hemmx taghrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Fi studji ta' madwar/wara t-twelid li saru fuq il-firien, giet osservata zieda fiż-żmien ta' ġestazzjoni. Rivastigmine m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx bżonn ċar.

### Treddigh

Fl-animali rivastigmine johroġ mal-halib. Mhux maghruf jekk rivastigmine johroġ mal-halib tas-sider tal-bniedem. Għalhekk, in-nisa li jkunu qed jieħdu rivastigmine m'għandhomx iredgħu.

### Fertilità

Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu fil-firien u l-firien, hlief meta d-dożi kienu relatati ma' tossiċità fl-omm.

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-marda ta' Alzheimer tista' tikkawża tnaqqis gradwali fil-hila tas-sewqan jew fil-komprometti l-hila biex jithaddmu magni. Barra dan, rivastigmine jista' jikkaġuna sinkope jew thew din. Bħala konsegwenza, rivastigmine għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għalhekk, f'pazjenti b'dimenzja li jkunu qed jiġu kkurati b'rivastigmine, il-hila li jkomplu jsuqu jew li jhaddmu magni kumplessi għandha tiġi evalwata bħala rutina mit-tabib li jkun qed jagħtihom il-kura.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Reazzjonijiet tal-ġilda fis-sit tal-applikazzjoni (normalment eritema minn hafifa sa moderata fis-sit tal-applikazzjoni), huma l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti osservati bl-użu tal-garża Exelon li tipprovdi medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda. It-tieni l-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma gastrointestinali fin-natura tagħhom fosthom dardur u rimettar.

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 1 huma r-ranzza skont is-sistema tal-klassifika tal-orgni u l-kategorija tal-frekwenza f'MedDRA. Kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti bl-użu tal-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi niġbura f'tabella

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi rrapportati fi 854 pazjent bid-dimenzja ta' Alzheimer ikkurati fi studji kliniċi randomizzati, *double-blind* u kkontrollati bi placebo u b'mod attiv bil-garżi li jipprovdu medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda Exelon u doża mmirata ta' 9.5 mg/24 siegħa għal perjodu ta' 24-48 ġimgħa u mid-data ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq.

**Tabella 1**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni	Infezzjoni fis-sistema tal-awrina
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Anoressija, tnaqqis fl-aptit
Mhux komuni	Deidrazzjoni
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni	Ansjetà, depressjoni, thew din, aġitazzjoni
Mhux komuni	Aggressjoni
Mhux maghruf	Allucinazzjonijiet, nuqqas ta' kwiet
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	

Komuni	Ugħigh ta' ras, sinkope, sturdament
Mhux komuni	Attività psikomotorili eċċessiva
Rari hafna	Sintomi ekstrapiramidali
Mhux maghruf	Marda ta' Parkinson li tmur għall-aġħar, aċċessjoni
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Mhux komuni	Bradikardija
Mhux maghruf	Imblokk atriyoventrikulari, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija, sindrome ta' sinus marid
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Mhux komuni	Pressjoni għolja
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni	Dardir, rimettar, dijarea, dispepsja, uġigh addominali
Mhux komuni	Ulċeri fl-istonku
Mhux maghruf	Pankreatite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Mhux maghruf	Epatite, livelli għolja tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni	Raxx
Mhux maghruf	Ħakk, eritema, urtikarja, infafet, dermatite all-ergjika, reazzjonijiet mifruxin fuq il-ġilda minhabba sensitività eċċessiva
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Komuni	Inkontinenza urinarja
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
Komuni	Reazzjonijiet tal-ġilda mnejn tiġi applikata (eż. ħmura fejn tiġi applikata, ħakk fejn tiġi applikata, edema fejn tiġi applikata, dermatite fejn tiġi applikata, irritazzjoni fejn tiġi applikata), kundizzjonijiet asteniċi (eż. gheja, astenja), deni, telf tal-piż
Rari	Waqgħa

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzala

Meta dozi oghla minn 13.3 mg/24 siegħa ntużaw f'dan l-istudju kkontrollat bi placebo ta' hawn fuq, nuqqas ta' rqad u insuffiċjenza kardjaka deheru aktar ta' spiss milli bi 13.3 mg/24 siegħa jew placebo, li tindika li hemm relazzjoni mad-doża. Madankollu, dawn il-każijiet ma grawx b'mod aktar frekwenti b'garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon 13.3 mg/24 siegħa milli bi placebo.

Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin deheru biss bil-kapsuli u soluzzjoni orali ta' rivastigmine u mhux fl-istudji kliniċi b'garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda: nġhas, nuqqas ta' saħħa, tregħid, konfużjoni, zieda li għaraq (komuni); ulċeri fid-duwodenu, anġina pektoris (rari); emorraġija gastrointestinali (rari hafna); u xi każijiet ta' rimettar sever kienu assoċjati ma tiċrit fl-esofagu (mhux maghruf)

#### Irritazzjoni tal-ġilda

Fi prova klinika *double-blind* u kkontrollata bi placebo ta' 24 ġimgħa, ir-reazzjonijiet tal-ġilda kienu mnejn ma' kull żjara permezz ta' skala tar-rata ta' irritazzjoni tal-ġilda li stmat il-grad ta' ħmura, edema, qxur, qsim, ħakk u uġigh/tingiz/hruq fejn giet applikata. L-aktar sintomu li deher b'mod komuni kienet il-ħmura li għebet fi żmien 24 siegħa fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Fl-istudju *double-blind* ta' 24 ġimgħa, l-aktar sintomi li deheru ta' spiss (skala ta' stima tal-irritazzjoni tal-ġilda) b'garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon 9.5 mg/24 siegħa kienu ħmura hafifa hafna (21.8%), hafifa (12.5%) jew moderata (6.5%) jew ħakk hafif hafna (11.9%), hafif (7.3%) jew moderat (5.0%). L-aktar sintomi severi b'garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa kienu ħakk (1.7%) u ħmura (1.1%). Fil-parti l-kbira, ir-reazzjonijiet tal-ġilda kienu limitati għas-sit mnejn giet applikata u wasslet għat-twaqqif fi 2.4% biss tal-grupp ta' kura tal-pazjenti b'garza li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa.



Fi prova klinika kkontrollata ta' 48 ġimgħa, każijiet ta' irritazzjoni tal-ġilda ġew identifikati bħala reazzjonijiet avversi rrapportati mill-pazjenti jew minn min ikun qed jieħu hsiebhom. L-avvenimenti ta' irritazzjoni tal-ġilda l-aktar komuni matul l-ewwel 24 ġimgħa tal-perjodu *double-blind* bil-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda 13.3 mg/24 siegħa u garża Exelon li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa, rispettivament kienu eritema fis-sit tal-applikazzjoni (5.7% vs 4.6%) u haġk fis-sit tal-applikazzjoni (3.6% vs 2.8%). Il-perċentwali naqsu matul iż-żmien (> 24 ġimgħa) kemm fil-grupp tal-garża Exelon li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda 13.3 mg/24 siegħa kif ukoll fil-grupp tal-garża Exelon li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa: eritema fis-sit tal-applikazzjoni (0.8% vs 1.6%) u haġk fis-sit tal-applikazzjoni (0.4% vs 1.2%), rispettivament. Haġk fis-sit tal-applikazzjoni wassal għal waqfien f' 1.1% tal-pazjenti minn kull wiehed mill-gruppi ta' kura matul il-fażi ta' kura totali *double-blind* ta' 48 ġimgħa. Reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni kienu l-aktar ta' natura hafifa għal moderata u ġew ikklassifikati bħala gravi f'inqas minn 2% tal-pazjenti.

Ma jistax isir paragun dirett tar-rata ta' avvenimenti ta' irritazzjoni tal-ġilda li ġew irrapportati f'kull wiehed minn dawn l-istudji minhabba d-differenza fil-metodi li ntużaw għall-ġbir tad-data.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali implemtata f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

##### Sintomi

Il-maġġoranza tal-każijiet aċċidentali ta' doża eċċessiva ta' rivastigmine orali ma kinux assoċjati ma' sinjali jew sintomi kliniċi, u kważi l-pazjenti kollha li kienu involuti komplew il-kura b'rivastigmine. Fejn kien hemm is-sintomi, dawn kienu jinkludju dardir, rimettar u dijarea, pressjoni għolja jew alluċinazzjonijiet. Minhabba l-effett vago-toniku magħruf li għandhom l-inibituri ta' cholinesterase fuq ir-rata ta' tahbit tal-qalb, dawn jistgħu jirriżultaw f'bradikardija u/jew sinkope. F'każ wiehed b'doża ta' pazjent li ha 46 mg rivastigmine b'mod orali; il-pazjent irkupra għal kollox f'24 siegħa b'trattament konservattiv. F'fażi fejn il-prodott kien diġà tqiegħed fis-suq, ġiet irrapurtata doża eċċessiva bil-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda li rriżultat minn użu hażin/żbalut id-dożaġġ (l-applikazzjoni ta' iktar minn garża waħda kull darba). Is-sintomi tipiċi rrapurtati fost dawn il-każijiet huma simili għal dawk osservati f'każijiet ta' doża eċċessiva assoċjata ma' formulazzjonijiet orali ta' rivastigmine.

##### Kura

Minhabba li rivastigmine għandu half-life fil-plażma ta' xi 3.4 sigħat, u l-inibizzjoni ta' acetylcholinesterase iddum xi 9 sigħat, huwa rikkmandat li fil-każijiet ta' doża eċċessiva bla sintomi l-garża li tipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kollha għandhom jitnehhew mill-ewwel u ma titwahhal l-ebda garża li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda oħra fl-24 siegħa ta' wara. Fil-każ ta' doża eċċessiva li tkun akkumpanjata b'dardir sever u rimettar, l-użu ta' antiemetiċi għandu jiġi kkunsidrat. Kura tas-sintomi għal reazzjonijiet avversi oħrajn għandha tingħata hekk kif ikun hemm bżonn.

Fil-każ ta' doża eċċessiva massiva, jista' jintuża atropine. Fil-bidu huwa rikkmandat li tintuża doża ta' 0.03 mg/kg atropine sulphate minn ġol-vina, bid-doži ta' wara din ibbażati fuq ir-rispons kliniku. L-użu ta' scopolamine bħala antidot mhux irrikmandat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikoanalettiċi, anticholinesterases; Kodiċi ATC: N06DA03

Rivastigmine huwa inibitur ta' acetyl- u butyrylcholinesterase tat-tip *carbamate*, li hu maħsub li jiffaċilita t-trasmissjoni kolinerġika fin-newroni, billi jnaqqas id-degradazzjoni ta' acetylcholine li jkun meħlus minn newroni kolinerġiċi li jkollhom il-funzjoni intatta. B'dan il-mod, rivastigmine jista' jkollu effett li jtejjeb id-difikultajiet ta' għarfien li jkunu medjati b'mod kolinerġiku u li huma assoċjati mal-marda ta' Alzheimer.

Rivastigmine jkollu interazzjoni mal-enzimi speċifiċi tiegħu billi jiffirma kumpless marbut b'mod kovalenti li temporanjament jagħmel l-enzimi inattivi. F'għuvnotti b'saħħithom, doża mill-ħafna ta' 3 mg tnaqqas l-attività tat-tip acetylcholinesterase (AChE) fis-CSF bejn wieħed u ieħor b'40% fi żmien l-ewwel 1.5 sigħat wara li tkun inghatat. L-attività tal-enzima tiġi lura għall-livell tal-linja bażi, madwar 9 sigħat wara li l-effett inibitorju massimu jkun intlaħaq. F'pazjenti li jbatu bil-marda ta' Alzheimer, l-inibizzjoni ta' AChE fis-CSF b'rivastigmine orali kienet tiddependi fuq id-doża, meta l-doża kienet sa 6 mg darbtejn kuljum, li hija l-oġġla doża ttestjata. L-inibizzjoni tal-attività tat-tip butyrylcholinesterase fis-CSF ta' 14-il pazjent bil-marda ta' Alzheimer li kienu kkurati b'rivastigmine orali kienet simili għall-inibizzjoni tal-attività ta' AChE.

#### STUDJI KLINIĊI F'DIMENZJA TA' ALZHEIMER

L-effikaċja tal-garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn għol-gilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. f'pazjenti bid-dimenzja ta' Alzheimer intweriet fi studju ċentrali *double-blind* ikkontrollat bi placebo li dam 24 ġimġha u l-fażi tal-estensjoni tiegħu *open-label* u fi studju ta' paragun *double-blind* ta' 48 ġimġha.

#### *Studju ta' 24 ġimġha kkontrollat bi placebo*

Pazjenti li hađu sehem fl-istudju kkontrollat bi placebo kellhom punteġġ MMSE (Eżami Żgħir tal-Istat Mentali) ta' 10-20. L-effikaċja kienet stabbilita permezz ta' għodod indipendenti li jevalwaw id-dominju speċifiku li kienu applikati f'intervalli regolari waqt il-perjodu ta' 24 ġimġha ta' kura. Dawn jinkludu ADAS-Cog (Skala ta' Evalwazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer – Sottoskala konjittiva, kejl tal-konjizzjoni bbażata fuq il-hila) u l-ADCS-CGIC (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer – L-Impressjoni Globali tat-Tabib fuq il-Bidla, evalwazzjoni globali tal-komprensjoni tal-pazjent mit-tabib li tinkludi tagħrif li tagħrif l-persuna li tiegħu hsieb il-kura tas-saħħa), u l-ADCS-ADL (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer – Attivitajiet ta' Kuljum, evalwazzjoni stmata mill-persuna li tiegħu hsieb il-kura tas-saħħa tal-attivitajiet ta' kuljum inkluz l-indafa personali, hila biex jiekol, jilbes, u faċendi oħra bħal xiri, u l-hila li jorjenta ruħu fl-ambjent kif ukoll l-involvement f'attivitajiet relatati mal-finanzi). Ir-riżultati ta' 24 ġimġha mit-tliet għodod ta' stima qegħdin imqassra f'Tabella 2.

Tabella 2

	Garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn għol-gilda Rivastigmine 9.5 mg/24 siegħa N = 251	Rivastigmine kapsuli 12 mg/jum N = 256	Placebo N = 282
Popolazzjoni ITT-LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Medja mill-linja bażi ± SD	27.0 ± 10.3	27.9 ± 9.4	28.6 ± 9.9

Medja tal-bidla f' ġimgha 24 ± SD Valur-p kontra l-plaċebo	-0.6 ± 6.4 0.005* <sup>1</sup>	-0.6 ± 6.2 0.003* <sup>1</sup>	1.0 ± 6.8
<b>ADCS-CGIC</b>	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Medja tal-puntegġ ± SD Valur-p kontra l-plaċebo	3.9 ± 1.20 0.010* <sup>2</sup>	3.9 ± 1.25 0.009* <sup>2</sup>	4.2 ± 1.26
<b>ADCS-ADL</b>	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Medja mill-linja bażi ± SD Medja tal-bidla f' ġimgha 24 ± SD Valur-p kontra l-plaċebo	50.1 ± 16.3 -0.1 ± 9.1 0.013* <sup>1</sup>	49.3 ± 15.8 -0.5 ± 9.5 0.039* <sup>1</sup>	49.2 ± 16.0 -2.3 ± 9.4

\* p<0.05 versus plaċebo

ITT: Intenzjoni-Li-Tikkura; LOCF: L-Ahhar Osservazzjoni li Tmexxiet 'L Quddiem

<sup>1</sup> Ibbażat fuq ANCOVA bil-kura u l-pajjiż bhala fatturi u valur fil-linja bażi bhala kovariant. Bidliet negattivi fil-ADAS-Cog jindikaw titjib. Bidliet fl-ADCS-ADL pozittivi jindikaw titjib.

<sup>2</sup> Ibbażat fuq l-eżami CMH (eżami van Elteren) li jimblokka għall-pajjiż. Puntegġi ADCS-CGIC ta' <4 jindikaw titjib.

Ir-riżultati għal dawk li wrew rispons klinikament rilevanti mill-istudju ta' 24 ġimgha kkontrollat bi plaċebo qed jingħataw f' Tabella 3. Titjib klinikament rilevanti kien definit minn qabel bhala titjib ta' mill-anqas 4 punti fuq l-ADAS-Cog, l-ADCS-CGIC ma jmurx għall-agħar, u l-ADCS-ADL ma jmurx għall-agħar.

**Tabella 3**

Popolazzjoni ITT-LOCF	Pazjenti b' rispons klinikament rilevanti (%)		
	Garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 9.5 mg/24 siegħa N = 251	Kapsuli Rivastigmine 12 mg/jum N = 256	Plaċebo N = 282
Titjib ta' mill-anqas 4 punti fuq l-ADAS-Cog u l-ADCS-CGIC u l-ADCS-ADL ma jmorrux għall-agħar valur-p kontra l-plaċebo	17.4 0.037*	19.0 0.004*	10.5

\*p<0.05 kontra l-plaċebo

Hekk kif indikat minn mudellar tal-kompartimenti, garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa urew esponiment simili għal dak li jinkiseb b' doża orali ta' 12 mg/jum.

#### Studju ta' paragon attiv ikkontrollat ta' 48 ġimgha

Pazjenti li hadu sehem fl-istudju ta' paragon attiv ikkontrollat kellhom punteġġ MMSE inizjali tal-linja bażi ta' 10-24. L-istudju ġie maħsub b' mod li jqabbel l-effikaċja tal-garża Exelon li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 13.3 mg/24 siegħa mal-garża Exelon li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa matul fażi ta' kura *double-blind* ta' 48 ġimgha f' pazjenti bil-marda ta' Alzheimer li wrew tnaqqis funzjonali u konjittiv wara fażi inizjali ta' *treatment open-label* ta' 24-48 ġimgha waqt li kienu qed jingħataw doża ta' manteniment ta' garża Exelon li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa. It-tnaqqis funzjonali ġie evalwat mill-

investigatur u t-naqqis konjittiv kien definit bhala tnaqqis fil-punteġġ MMSE ta' >2 punti mill-viżta ta' qabel jew tnaqqis ta' >3 punti mil-linja bażi. L-effikaċja ġiet stabbilita bl-użu tal-ADAS-Cog (Skala ta' Evalwazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer – Sottoskala konjittiva, kejl tal-konjizzjoni ibbażata fuq il-hila) u l-ADCS-IADL (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer - Attivitajiet Strumentali tal-Ħajja ta' Kuljum), li jevalwaw attivitajiet strumentali li jinkludu ż-żamma tal-finanzi, il-preparazzjoni tal-ikel, ix-xirja, il-hila li wiehed jorjenta ruhu għall-inhawi, il-hila biex wiehed jithalla waħdu. Ir-riżultati ta' 48 ġimgħa għaž-żewġ għodod ta' valutazzjoni huma mqassra f' Tabella 4.

**Tabella 4**

Popolazzjoni/Viżta		Rivastigmine 13.3mg/24 siegħa N = 265		Rivastigmine 9.5mg/24 siegħa N = 271		Rivastigmine 13.3mg/24 siegħa		Rivastigmine 9.5mg/24 siegħa	
		n	Medja	n	Medja	DLSM	95% CI	Valur p	
<b>ADAS-Cog</b>									
LOCF	Linja bażi	264	34.4	268	34.9				
	Ġimgħa DB 48	264	38.5	268	39.7				
	Bidla	264	4.1	268	4.9	0.5	(-2.1, 0.5)	0.227	
<b>ADCS-IADL</b>									
LOCF	Linja bażi	265	27.5	271	25.5				
	Ġimgħa 48	265	23.1	271	19.6				
	Bidla	265	-4.4	271	-6.2	2.2	(0.8, 3.6)	0.002*	

CI – intervall ta' kunfidenza.

DLSM – differenza fl-inqas medji kwadri.

LOCF – L-Aħħar Osservazzjoni Mghoddija.

Punteġġi ADAS-cog: Differenza negattiva fid-DLSM tindika titjib akbar f' Exelon 15 ċm<sup>2</sup> meta mqabbel ma' Exelon 10 ċm<sup>2</sup>.

Punteġġi ADCS-IADL: Differenza pozittiva fid-DLSM tindika titjib akbar f' Exelon 15 ċm<sup>2</sup> meta mqabbel ma' Exelon 10 ċm<sup>2</sup>.

N huwa n-numru ta' pazjenti b'evalwazzjoni fil-linja bażi (l-aħħar evalwazzjoni fil-fażi open-label inizjali) u b'mill-inqas evalwazzjoni 1 ta' wara l-linja bażi (għal-LOCF).

Id-DLSM, 95% CI, u Valur p huma bbażati fuq mudell ANCOVA (analizi ta' kovarjanza) agġustat għall-pajjiż u għall-punteġġ ADAS-cog tal-linja bażi.

\* p<0.05

Sors: Studju D2340-Tabella 11-6 u Tabella 11-7

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Exelon f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tad-dimenzja ta' Alzheimer (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Rivastigmine huwa assorbit bil-mod mill-garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon. Wara l-ewwel doża, konċentrazzjonijiet fil-plażma li jistgħu jitkejlu jidhru wara intervall ta' 0.5-siegħa. C<sub>max</sub> jintlaħaq wara 10-16-il siegħa. Wara li l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma jaqgħu bil-mod fuq il-bqija tal-perjodu ta' 24 siegħa ta' wara li tiġi applikata. B'ħafna dozi (bhal fil-każ ta' stat fiss), wara li l-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda ta' qabel tinbidel ma' waħda ġdida, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma għall-ewwel jibdeu jaqgħu bil-mod għal medja ta' madwar 40 minuta, sakemm l-assorbiment tal-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda li tkun ġiet applikata jsir aktar mghaġġel mir-rata ta' tnehhija, u l-livelli fil-plażma jergħu jibdeu joghlew mill-ġdid sakemm tintlaħaq quċċata ġdida f' madwar 8 sigħat. Fi stat fiss, il-livelli l-aktar baxxi huma

madwar 50% tal-oghla livelli, b'kuntrast mal-ghotja orali, li biha l-koncentrazzjonijiet jigu tista' tghid fix-xejn bejn id-dozi. Ghalkemm mhux daqs kemm jigri bil-formulazzjoni orali, l-esponiment ghal rivastigmine ( $C_{max}$  u AUC) zied b'mod sproporzjonat b'fattur ta' 2.6 u 4.9 meta saret iz-zieda minn 4.6 mg/24 siegħa għal 9.5 mg/24 siegħa u għal 13.3 mg/24 siegħa, rispettivament. L-indiċi ta' fluttwazzjoni (FI), kejl tad-differenza relattiva bejn l-oghla konċentrazzjonijiet u dawk l-aktar baxxi ( $(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$ ), kien 0.58 għal garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon 4.6 mg/24 siegħa, 0.77 għal garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon 9.5 mg/24 siegħa u 0.72 għal garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon 13.3 mg/24 siegħa, b'hekk dehret fluttwazzjoni iżgħar bejn l-oghla konċentrazzjonijiet u dawk l-aktar baxxi minn b'dik tal-formulazzjoni orali (FI = 3.96 (6 mg/jum) u 4.15 (12 mg/jum)).

Id-doża ta' rivastigmine li tinheles mill-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda fuq perjodu ta' 24 siegħa (mg/24 siegħa) ma tistax tiġi kkalkulata direttament mill-ammont (mg) ta' rivastigmine li jkun hemm fil-kapsula mal-konċentrazzjoni fil-plażma li tinkiseb fuq perjodu ta' 24 siegħa.

Il-varjabbilità bejn l-individwi b'doża waħda fil-parametri tal-farmakokinetika ta' rivastigmine (normalizzat għad-doża/kg piż tal-ġisem) kienet 43% ( $C_{max}$ ) u 49% ( $AUC_{0-24h}$ ) wara l-użu minn ġol-ġilda kontra 74% u 103%, rispettivament, wara l-forma orali. Il-varjabbilità bejn il-pazjenti fi stat fiss fl-istudju fuq id-dimenzja ta' Alzheimer kienet mhux aktar minn 45% ( $C_{max}$ ) u 43% ( $AUC_{0-24h}$ ) wara l-użu tal-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda, u 71% u 73% rispettivament, wara l-ghoti tal-ghamla orali.

Relazzjoni bejn l-esponiment għas-sustanza attiva fi stat fiss (rivastigmine u l-metabolu NAP226-90) u l-piż tal-ġisem deher f'pazjenti bid-dimenzja ta' Alzheimer. Meta mqabbel ma' piż tal-ġisem ta' 65 kg, il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' rivastigmine f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 35 kg ikunu bejn wiehed u iehor irduppjati, filwaqt li għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 100 kg il-konċentrazzjonijiet ikunu bejn wiehed u iehor imnaqqsin bin-nofs. L-effett tal-piż tal-ġisem fuq l-esponiment għas-sustanza attiva jindikaw li hemm bżonn ta' attenzjoni speċjali f'pazjenti li għandhom piż tal-ġisem baxx hafna meta tkun qed tiġi mizjuda d-doża (ara sezzjoni 4.4).

Esponiment ( $AUC_{\infty}$ ) għal rivastigmine (u l-metabolu NAP226-90) kien l-oghla meta l-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda kienet applikata man-naħa ta' isfel tad-dahar, sieder jew parti ta' fuq tad-driegħ u madwar 20-30% aktar baxxa meta tkun applikata mal-addome jew koxxa.

Ma kienx hemm akkumulazzjoni rilevanti ta' rivastigmine jew il-metabolu NAP226-90 fil-plażma f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer, hliet li l-livelli fil-plażma kienu oghla fit-tieni jum tat-terapija bil-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda milli fl-ewwel.

#### Distribuzzjoni

Rivastigmine huwa marbut b'mod dgħajjef mal-proteini fil-plażma (bejn wiehed u iehor 40%). Huwa jaqşam malajr il-barriera ta' bejn il-moħħ u d-demm u għandu volum apparenti ta' distribuzzjoni b'medja ta' bejn 1.8-2.7 l/kg.

#### Fjotrasformazzjoni

Rivastigmine huwa mmetabolizzat malajr u b'mod estensiv b'half-life ta' eliminazzjoni apparenti ta' madwar 3.4 sigħat wara li titneħħa l-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda. L-eliminazzjoni kienet limitata mir-rata ta' assorbiment (kinetika *flip-flop*), li tispjega għalhiex it- $t_{1/2}$  ikun itwal wara l-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda (3.4 sigħat kontra l-ghotjiet orali jew minn ġol-vini (1.4 sa 1.7 sigħat). Il-metabolizmu huwa medjat l-aktar permezz ta' idroliżi minn cholinesterase għall-metabolu NAP226-90. *In vitro* din is-sustanza turi inibizzjoni minima ta' acetylcholinesterase (<10%). Ibbażat fuq l-evidenza ta' studji *in vitro* u fuq l-animali, l-iżoenzimi tas-cytochrome P 450 importanti huma minimament involuti fil-metabolizmu ta' rivastigmine. Wara doża minn ġol-vina ta' 0.2 mg it-tneħħija totali mill-plażma ta' rivastigmine kienet ta' bejn wiehed u iehor 130 litru/siegħa, u din naqset għal 70 litru/siegħa wara doża minn ġol-vini ta' 2.7 mg, li taqbel ma'

farmakokinetika sproporzjonali, mhux linejari ta' rivastigmine minhabba li l-eliminazzjoni tiegħu tkun saturata.

Il-proporzjon  $AUC_{\infty}$  tal-metabolu mal-medicina originali kien madwar 0.7 wara l-amministrazzjoni ta' garża kontra 3.5 wara li nghata mill-halq, li jindika li sehħ hafna anqas metabolizmu wara kura mill-gilda meta mqabbla mal-kura orali. Jifforma anqas NAP226-90 wara l-applikazzjoni tal-garża li tipprovi medicina li tghaddi minn għol-gilda, li jista' jkun minhabba li ma jkunx hemm metabolizmu qabel ma jidhol fis-sistema (first pass epatiku), b'kuntrast mal-ghotja mill-halq.

#### Eliminazzjoni

Traççi ta' rivastigmine mhux mibdul jinsab fl-awrina; it-tnehhija renali, tas-sustanzi fformati bil-metabolizmu, hija l-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni wara l-użu tal-garża li tipprovi medicina li tghaddi minn għol-gilda. Wara li nghata l- $^{14}C$ -rivastigmine, l-eliminazzjoni mill-kliewi kienet mgħaġġta u kienet kwazi kompleta (>90%) fi żmien 24 siegħa. Anqas minn 1% tad-doża mogħtija tnefnet mill-gisem mal-ippurgar.

#### Popolazzjoni anzjana

L-età ma kellha l-ebda effett fuq l-esponiment għal rivastigmine f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer ikkurati bil-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn għol-gilda.

#### Indeboliment epatiku

Ma sar l-ebda studju bil-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn għol-gilda f'individwi b'indeboliment epatiku. Wara li jittiehed mill-halq, is- $C_{max}$  ta' rivastigmine kien bejn wiehed u ieħor 60% oghla u l-AUC ta' rivastigmine kien aktar minn darbtejn oghla f'individwi li kellhom indeboliment epatiku hafif għal moderat, meta dawn kienu mqabbla ma' individwi b'sahhithom.

#### Indeboliment renali

Ma sar l-ebda studju bil-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn għol-gilda f'individwi b'indeboliment renali. Wara li jittiehed mill-halq, is- $C_{max}$  ta' rivastigmine kien aktar minn darbtejn oghla f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer li kellhom indeboliment renali moderat meta dawn kienu mqabbla ma' individwi b'sahhithom; madankollu ma kien hemm l-ebda tibdiliet fis- $C_{max}$  u l-AUC ta' rivastigmine f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer li kellhom indeboliment renali serju.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studji tat-tossicità bid-doża ripetuta orali u dik mogħtija b'mod topiku li saru fuq firien, ġrieden, fniek, klieb u *minipigs* wrew li ssew effetti assoċjati ma' azzjoni farmakoloġika esaġerata. Ma giet osservata l-ebda tossicità ta' organi li jintlaqtu. Id-dużaġġi mogħtija b'mod orali u topiku fi studji bl-annimali kienu limitati minhabba s-sensittività tal-annimali użati bħala mudelli.

Rivastigmine ma kienx mutageniku f'gabra ta' testijiet standard *in vitro* u *in vivo*, ħlief f'test ta' aberrazzjoni tal-kromosomi f'limfoċiti umani periferali meta nġhatat doża li qabzet  $1-10^4$  darbiet l-esponiment kliniku mbassar. It-test tal-mikronukleju *in vivo* kien negattiv.

Ma nstabet l-ebda evidenza ta' kanċeroġeniċità fi studji orali u topiċi fuq ġrieden u fi studju orali fil-firien meta nġhatat id-doża massima tollerata. Il-livell ta' rivastigmine u l-metaboli tiegħu, li kienu esposti għalih, kienu bejn wiehed u ieħor daqs daww fil-bniedem bl-oghla dozi tal-kapsuli rivastigmine u garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn għol-gilda.

Fl-annimali, rivastigmine jaqşam mill-plaċenta u johroġ mal-halib. Studji mill-halq fuq firien u fniek waqt it-tqala ma taw l-ebda indikazzjoni ta' potenzjal teratoġeniku minn naha ta' rivastigmine. Ma sarux studji speċifiċi fuq il-gilda f'annimali waqt it-tqala.

Il-garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn għol-gilda rivastigmine ma kinux fototossiċi. F'xi studji dwar it-tossicità fuq il-gilda, deher effett hafif ta' irritazzjoni f'annimali tal-laboratorju, inklużi l-

kontroll. Dan jindika li l-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda jistgħu jikkawżaw ħmura ħafifa fil-pazjenti. Meta nghata fl-ghajnejn tal-fniek fi studji ewlenin dwar l-irritazzjoni fl-ghajn, rivastigmine ikkawża ħmura u nefha tal-konguntiva, il-kornea saret opaka u kien hemm mijoži li baqgħet tidher għal 7 ijiem. Għalhekk, il-pazjent/min jiehu ħsieb il-kura tas-sahħa għandhom jevitaw li jmissu għajnejhom wara li jmissu l-garża (ara sezzjoni 4.4).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Saff ta' wara:

- Polyester u ethyl vinyl acetate

Matriċi li jkun fiha l-medicina (DIA):

- Acrylate copolymer adhesive

- Isopropyl myristate

Saff li jerhi:

- Polyester

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Sabiex jiġi evitat li jiġu mxekkla l-karatteristiċi adeżivi tal-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda, m'għandha tiġi applikata l-ebda krema, lozżjon jew terra fil-parti tal-ġilda fejn ikun sejjer jiġi applikat il-prodott mediċinali.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiqta' mid-dawl.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kull qartas rezistenti għas-shana huwa magħmul minn karta/ aluminium/acrylonitrile-methacrylate copolymer laminate. Kull qartas fih garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda waħda.

Jiġi f'pakketti li jkun fihom 7, 30, 60 u 90 qartas.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda użati għandhom jiġu mitwija fi tnejn, bil-parti li tehel fuq in-naha ta' ġewwa, imqiegħedha fil-qartas oriġinali u mormija b'mod sigur fejn ma jintlahqux u ma jidhrux mit-tfal. Kwalunkwe garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda użata jew mhux użata għandha tintrema hekk kif jitolbu l-ligijiet lokali jew mehuda lura l-ispizerija.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

3M Health Care Limited,  
1 Morley Street,

Loughborough,  
Leicestershire,  
LE11 1EP  
Ir-Renju Unit

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati



## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda terhi 9.5 mg ta' rivastigmine kull 24 siegħa. Kull garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda ta' 8.3 cm<sup>2</sup> fiha 14.33 mg ta' rivastigmine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda

Garzi rettangolari, qies ta' madwar 3.5 cm x 2.6 cm b' kantunieri għat-tond. Kull garża tikkonsisti minn taħlita ta' inforra li tista' titneħħa, trasparenti, 'split release', saff funzjonali li fih matrici bi droga fil-kolla (DIA), u saff li jirrinforza u protettiv. Is-saff li jirrinforza huwa trasparenti għal trasluċidu, immarkat b' mudell ripetut ta' "R10".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' sintomi ta' dimenzja ta' Alzheimer li jkunu hfief għal moderatament severa.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinġhata

Il-kura għandha tinbeda u tkun segwita minn tabib li għandu esperjenza fid-dijanjozi u l-kura ta' dimenzja ta' Alzheimer. Id-dijanjozi għandha tiġi magħmula skont il-linji gwida kurrenti. Bhal kull kura li tinbeda għall-pazjenti b' dimenzja, terapija b' rivastigmine għandha tibda tinghata biss jekk ikun hemm persuna li tiegħu hsieb il-kura, sabiex jagħti u jommonitorja b' mod regolari l-kura.

#### Požoloġija

Garzi li jipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda ta	Rata ta' helsien ta' Rivastigmine <i>in vivo</i> kull 24 siegħa
Rivastigmine 4.6 mg/24 h	4.6 mg
Rivastigmine 9.5 mg/24 h	9.5 mg
Rivastigmine 13.3 mg/24 h*	13.3 mg

\* L-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13.3mg/24siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda bhalissa mhux disponibbli, għalkemm din il-preżentazzjoni tista tkun disponibbli minn detenturi oħra għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

#### Doża tal-bidu

Il-kura tinbeda b' 4.6 mg/24 siegħa.

### Doża ta' manteniment

Wara mill-anqas erba' ġimghat ta' kura u jekk ikun ittollerat sew, skont it-tabib li jkun qed jikkura, id-doża ta' 4.6mg/24 siegħa għandha tiġi miżjuda għal 9.5 mg/24 siegħa, li hija d-doża effettiva ta' kuljum rakkomandata li tista' tibqa tingħata sakemm il-pazjent ikun għadu juri benefiċċju terapewtiku.

### Żieda fid-doża

9.5 mg/24 siegħa, li hija d-doża effettiva ta' kuljum rakkomandata li għandha tibqa' tingħata sakemm il-pazjent ikun għadu juri benefiċċju terapewtiku. Jekk ikun ittollerat tajjeb u biss wara minimu ta' sitt xhur ta' kura b'9.5 mg/24 siegħa, it-tabib li jkun qed jikkura jista' jikkunsidra li jżid id-doża għal 13.3 mg/24 siegħa f'pazjenti li wrew deterjorazzjoni konjittiva qawwiya (eż. tnaqqis fl-MMSE) u/jew tnaqqis funzjonali (skont il-ġudizzjoni tat-tabib) waqt li jingħataw d-doża effettiva ta' kuljum rakkomandata ta' 9.5 mg/24h (ara sezzjoni 5.1).

Il-benefiċċju kliniku ta' rivastigmine għandu jerġa' jiġi evalwat fuq bażi regolari. Wiehed għandu wkoll iqis li jwaqqfu meta m'għadx fadal evidenza tatl-effett terapewtiku tal-ahjar doża.

Il-kura għandha titwaqqaf għal xi żmien jekk jidhru reazzjonijiet avversi gastrointesinali sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jgħaddu. Il-kura b'garża li tipprovi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda tista' terġa' tinbeda bl-istess doża jekk il-kura ma tkunx twaqqfet għal aktar minn tliet ijiem. Inkella l-kura trid terġa' tinbeda b'4.6 mg/24 siegħa.

### Biex taqleb minn kapsuli jew soluzzjoni orali għall-garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda

Mit-tqabbil tal-esponimenti ta' rivastigmine orali u dak li jgħaddi minn ġol-ġilda (ara sezzjoni 5.2), pazjenti ikkurati bil-kapsuli rivastigmine jew soluzzjoni orali jistgħu jinqalbu għall-garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kif ġej:

- Pazjent fuq doża ta' 3 mg/jum rivastigmine orali jistgħu jinqalbu għal 4.6 mg/24 siegħa garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.
- Pazjent fuq doża ta' 6 mg/jum rivastigmine orali jistgħu jinqalbu għal 4.6 mg/24 siegħa garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.
- Pazjent fuq doża stabbli li jkun jiflaħ sew għaliha ta' 9 mg/jum rivastigmine orali jista' jinqaleb għal 9.5 mg/24 siegħa garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda. Jekk id-doża orali ta' 9 mg/jum ma kinitx stabbli, il-pazjent ma kienx jiflaħ sew għaliha, huwa rakkomandat li jinqaleb għal 4.6 mg/24 siegħa garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.
- Pazjent fuq doża ta' 12 mg/24 siegħa rivastigmine orali jista' jinqaleb għal 9.5 mg/24 siegħa garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.

Wara li jinqalbu għal 4.6 mg/24 siegħa garżi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda, sakemm dawn ikunu jifilhu sew għalihom għal mill-anqas erba' ġimghat ta' kura, id-doża ta' 4.6 mg/24 siegħa għandha tizjed għal 9.5 mg/24 siegħa, li hija d-doża effettiva rakkomandata.

Huwa rakkomandat li l-ewwel garża li tipprovi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda titwahhal fil-jum ta' wara l-ahjar doża orali.

### Popolazzjonijiet speċjali

- Popolazzjoni pedjatrika: Rivastigmine 3M Health Care Ltd. fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fejn jidhol it-trattament tal-marda ta' Alzheimer.
- Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg: Għandha tiġi eżerċitata kawtela speċjali fit-tirazzjoni pazjenti b'piż ta' inqas minn 50 kg għad-doża effettiva rakkomandata ta' 9.5 mg/24 siegħa (ara sezzjoni 4.4). Dawn jistgħu jhossu aktar reazzjonijiet avversi, u huwa aktar probabbli li jkollha titwaqqfilhom il-kura minhabba reazzjonijiet avversi.
- Indeboliment epatiku: M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment epatiku. Madanakollu, minhabba żieda fl-esponiment f'dawn il-popolazzjonijiet kif ġie osservat bil-forom orali, ir-rakkomandazzjonijiet sabiex id-doża tkun maħdumaskont it-tolleranza tal-individwu għandhom jiġu segwiti bir-reqqa minhabba li pazjenti b'indeboliment epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi. Pazjenti b'indeboliment

- epatiku sever ma kinux studjati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).
- Indeboliment renali: M'hemmx b'zonn ta' agġustar tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment renali. Madanakollu, minhabba zieda fl-esponiment f'dawn il-popolazzjonijiet kif ġie osservat bil-forom orali, ir-rakkomandazzjonijiet sabiex id-doża tkun maħduma skont it-tolleranza tal-individwu għandhom jiġu segwiti bir-reqqa minhabba li pazjenti b'indeboliment renali klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-garżi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda għandhom jitwawhllu darba kuljum ma' ġilda li tkun nadifa, xotta, mingħajr xagħar, intatta u b'saħħitha fuq in-naħa ta' fuq jew t'isfel tad-dahar, parti ta' fuq tad-driegħ jew sieder, f'post fejn ma jkunx ihokk ma' hwejjeġ issikkati. Mhux irrikkmandat li twaħhal il-garża li ttipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda mal-koxxa jew l-addome minhabba l-tnaqqis fil-biodisponibilità ta' rivastigmine li deher meta l-garża li ttipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda twaħhlet f'dawn il-partijiet tal-ġisem.

Il-garża li ttipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda m'għandhiex titwawhhal ma' ġilda li hi hamra, irritata jew li jkun fiha xi qata'. It-twaħhal fl-istess parti tal-ġisem fi żmien 14-il jum għandu jiġi evitat sabiex jitnaqqas ir-riskju li jista' jkun hemm ta' irritazzjoni tal-ġilda.

#### **Wiehed għandu jinforma kif mehtieġ lill-pazjenti u lil min qed jiehu hsebhom dwar kif għandhom jintużaw il-garżi:**

- Il-garża tal-jum ta' qabel għandha titneħha qabel ma titqiegħed oħra ġdida kuljum (ara sezzjoni 4.9)
- Il-garża għandha titbiddel ma' waħda ġdida wara 24 siegħa. Garża waħda biss għandha tintlibes f'kull hin (ara sezzjoni 4.9).
- Il-garża għandha tingħafas 'l isfel bis-saħħa għal mill-inqas 30 sekonda billi tuża l-pala ta' idek sakemm it-trufijiet jehlu sew.
- Jekk il-garża tinqala', għandha titwawhhal oħra ġdida għall-kumpliment tal-ġurnata, u l-ġhada trid tinbidel ma' waħda ġdida fl-istess hin bħas-soltu.
- Il-garża tista' tintuża f'kull sitwazzjoni tal-ġurnata, inkluż waqt li qed tiehu banju jew meta t-temp ikun shun.
- Il-garża ma tistax tkun esposta għal kwalunkwe sors ta' shana minn barra (eż. dawl zejjed tax-xemx, sawni, solarju) għal perijodi tal-wal ta' hin.
- Il-garża m'għandhiex tinqata f'bieċiet.

#### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali huwa kontraindikata għal pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għas-sustanza attiva rivastigmine, għal derivati tat-tip carbamate jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Tezisti storja ta' reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuġġerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku u għal-garża ta' rivastigmine (ara sezzjoni 4.4).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

L-inċidenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi generalment jiżdiedu b'dozi aktar għoljin, l-aktar meta jkun hemm tibdil fid-dozi. Jekk il-kura tiġi mwaqqfa għal aktar minn tliet ijiem, din għandha terġa' tiġi mibdija b'4.6 mg/24 siegħa.

#### Użu hażin tal-prodott mediċinali u zbalji fid-doża mogħtija li jwasslu għal doża eċċessiva

Użu hażin tal-prodott mediċinali u zbalji fid-doża mogħtija bil-garża ta' rivastigmine li ttipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda wasslu għal reazzjonijiet avversi serji; f'xi każijiet kien hemm b'zonn li wiehed jiddaħhal l-isptar, u rarament wasslu għal mewt (ara sezzjoni 4.9). Fil-bieċa l-kbira tal-każijiet ta' użu hażin tal-prodott mediċinali u zbalji fid-doża mogħtija kienu jinvolvu li dak li jkun ma neħhiex il-garża l-qadima meta qiegħed waħda ġdida u l-użu ta' aktar minn garża waħda fl-istess

hin. Wiehed ghandu jinforma kif mehtieg lill-pazjenti u lil min qed jiehu hsiebhom dwar kif ghandhom jintuzaw il-garzi Exelon li jipprovdu medicina li tghaddi minn gol-gilda (ara sezzjoni 4.2).

#### Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali bhal dardir rimettar u dijarea huma relatati mad-doza, u jistghu jsehhu meta tkun qed tinbeda l-kura u/jew tkun qed tigi miżjuda d-doza (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jsehhu b'mod aktar komuni fin-nisa. Pazjenti li juru sinjali jew sintomi ta' deidrazzjoni minhabba rimettar jew dijarea kontinwi jistghu jigu kkurati bl-ghoti ta' fluwidi mill-vina u billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doza kemm-il darba dak li jkun jinduna bihom u jittrattahom minnufih. Id-deidrazzjoni tista' tkun assoċjata ma' episodji serji.

#### Telf ta' piż

Pazjenti bil-marda ta' Alzheimer jistghu jtilfu l-piż waqt li jkunu qed jiehd u inibituri ta' cholinesterase, inkluż rivastigmine. Il-piż tal-pazjent ghandu jkun immonitorjat waqt it-terapija bil-garzi Rivastigmine 3M Health Care Ltd. li jipprovdu medicina li tghaddi minn gol-gilda Exelon.

#### Reazzjonijiet avversi oħrajn

Għandha ssir attenzjoni meta jigu ordnati l-garzi Rivastigmine 3M Health Care Ltd. li jipprovdu medicina li tghaddi minn gol-gilda:

- lill-pazjenti b'sindrome ta' sinus marid jew difetti tal-konduzzjoni (imblukkar sinoatrijali, imblukkar atrijuventrikulari) (ara sezzjoni 4.8);
- lill-pazjenti b'ulċeri attivi fl-istonku jew tad-duwodenu jew pazjenti li huma predisposti għal dawn il-kondizzjonijiet għaliex rivastigmine jista' jżid is-sekrezzjonijiet tal-istonku (ara sezzjoni 4.8);
- lill-pazjenti li huma predisposti li jsofru minn imblukkar tal-awna u aċċessjonijiet għaliex il-kolinomimetici jistghu jikkawżaw jew jaggravaw dan il-mard;
- lill-pazjenti li fil-passat sofrew bl-ażżma jew b'mard ostituttiv tal-pulmun.

#### Reazzjonijiet minhabba l-garża fis-sit tal-applikazzjoni

Jista' jkun hemm reazzjonijiet minhabba l-garża ta' rivastigmine fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-gilda u li normalment ikunu hfief jew moderati fl-intensità. Wiehed ghandu jinforma kif mehtieg lill-pazjenti u lil min qed jiehu hsiebhom.

Dawn ir-reazzjonijiet mhumiex fihom ir-fushom indikazzjoni ta' sensitività. Madanakollu, l-użu tal-garża ta' rivastigmine jista' jwassal għal dermatite minhabba kuntatt allergiku.

Wiehed ghandu jissuspetta li hemm dermatite minhabba kuntatt allergiku jekk ir-reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni jinfirxu lil hinn mid-daqs tal-garża, jekk ikun hemm evidenza ta' reazzjoni lokali aktar qawwi (eż. zied fl'eritema, edima, infafet, bziezaq) u jekk is-sintomi ma jmorrux għall-ahjar b'mod qawwi fi żmien 48 siegħa minn meta titnehha l-garża. F'kazijiet bhal dawn, it-trattament ghandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jidher pupaw reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuggerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku għall-garża ta' rivastigmine u li xorta għad ghandhom bżonn it-trattament b'rivastigmine ghandhom jaqilbu biss għal rivastigmine mill-halq wara li testijiet allergici negattivi u taħt kontroll mediku mill-qrib. Jista' jkun li xi pazjenti li spiċċaw sensitivi għal rivastigmine wara li kienu esposti għall-garża ta' rivastigmine ma jkunux jistghu jiehd rivastigmine fl-ebda forma.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm rapporti rari minn pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet mifruxa ta' sensitività eċċessiva fuq il-gilda meta mogħtija rivastigmine irrispettivament mill-mod kif dan inġhata (mill-halq, mill-gilda). F'dawn il-kazijiet, it-trattament ghandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

#### Prekawzjonijiet u twissijiet oħrajn

Rivastigmine jista' jaggrava jew jikkawża sintomi ekstrapiramidali.

Ghandu jiġi evitat il-kuntatt mal-ghajnejn wara li tkun missejt il-garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (ara sezzjoni 5.3). L-idejn għandhom jinhaslu bis-sapun u l-ilma wara li titneħħa l-garża. F'każ ta' kuntatt mal-ghajnejn jew l-ghajnejn jidmaru wara li tkun missejt il-garża, laħlah minnufih b'hafna ilma u hu parir mediku jekk is-sintomi ma jghaddux.

Popolazzjonijiet speċjali:

- Pazjenti li jkollhom piż taht il-50 kg jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi u hemm aktar ċans li jwaqqfuh minhabba r-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.2). Ittitra lill-pazjenti b'kawtela filwaqt li timmontirjahom għal reazzjonijiet avversi (eż. dardir eċċessiv jew rimettar) u kkunsidra li tnaqqas id-doża ta' manutenzjoni għall-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi għal ġol-ġilda b'doża ta' 4.6 mg/24h jekk dawn ir-reazzjonijiet avversi jiżviluppaw.
- Indeboliment epatiku: Pazjenti b'indeboliment epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Ikkunsidra li tuża garża li tipprovdi mediċina li tghaddi għal ġol-ġilda b'doża ta' 4.6 mg/24h kemm bhala doża inizjali u wkoll **massima** għal dawn il-pazjenti.
- Indeboliment renali: Pazjenti b'indeboliment renali klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Ikkunsidra li tuża garża li tipprovdi mediċina li tghaddi għal ġol-ġilda b'doża ta' 4.6 mg/24h kemm bhala doża inizjali u wkoll **massima** f'dawn il-pazjenti.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni speċifiku dwar interazzjonijiet bil-garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Bhala sustanza li tinibixxi cholinesterase, rivastigmine jista' jeżagera l-effetti rilassanti tal-muskoli tat-tip *succinylcholine* waqt il-loppju. Hija rakkomandata attenzjoni fl-għażla ta' sustanzi tal-loppju. Tista' tiġi kkunsidrata l-possibiltà ta' agġustamenti ta' id-doża jew twaqqif temporanju tal-kura jekk meħtieġa.

Minhabba l-effetti farmakodinamiċi tiegħu, rivastigmine m'għandux jinghata fl-istess hin ma' sustanzi ohrajn tat-tip kolinomimetici, u jista' jfexxi l-attività ta' prodotti mediċinali tat-tip antikolinergici.

Fi studji fuq voluntiera b'saħħithom, ma dehret l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn rivastigmine u digoxin, warfarin, diazepam, jew fluoxetine. Iż-zieda fil-hin tal-protrombin li hija kkaġunata minn warfarin mhix affettwata minn interazzjoni ta' rivastigmine. Ma ġew osservati l-ebda effetti hżiena fuq il-konduttività kardijaka, meta ngħataw digoxin u rivastigmine fl-istess hin.

L-għotja fl-istess hin ta' rivastigmine ma' prodotti mediċinali li jiġu ordnati ta' spiss, bħal antacidi, antiemetici, antidiabetici, mediċini tal-pressjoni li jahdmu b'mod ċentrali, imblukkatari beta, imblukkatari tal-kanali tal-calcium, sustanzi inotropici, mediċini għall-angina, aġenti mhux setrojdali kontra l-infezzjonijiet, estrogeni, analġesici, benzodiazepini u antiistaminici, ma kinetx assoċjata ma' tibni fil-kinetika ta' rivastigmine jew zieda fir-riskju ta' effetti hżiena klinikament rilevanti.

Minhabba l-metaboliżmu tiegħu, mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet metabolici ma' prodotti mediċinali ohra, għalkemm rivastigmine jista' jinibixxi l-metaboliżmu medjat minn butyrylcholinesterase ta' sustanzi ohrajn.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Fi studji ta' madwar/wara t-twelid li saru fuq il-firien, ġiet osservata zieda fiż-żmien ta' ġestazzjoni. Rivastigmine m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx bżonn ċar.

## Treddigh

Fl-annimali rivastigmine johroġ mal-halib. Mhux maghruf jekk rivastigmine johroġx mal-halib tas-sider tal-bniedem. Ghalhekk, in-nisa li jkunu qed jiehdu rivastigmine m'għandhomx ireddeghu.

## Fertilità

Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew fuq il-iżvilupp tal-embriju/fetu fil-firien u l-fniek, hlief meta d-dożi kienu relatati ma' tossiċità fl-omm.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-marda ta' Alzheimer tista' tikkawża tnaqqis gradwali fil-hila tas-sewqan jew tikkomprometti l-hila biex jithaddmu magni. Barra dan, rivastigmine jista' jikkawża sinkope jew thewdin. Bħala konsegwenza, rivastigmine għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ghalhekk, f'pazjenti b'dimenzja li jkunu qed jiġu kkurati b'rivastigmine, il-hila li jkomplu jidher jew li jhaddmu magni kumplessi għandha tiġi evalwata bħala rutina mit-tabib li jkun qed jagħtihom il-kura.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Reazzjonijiet tal-ġilda fis-sit tal-applikazzjoni (normalment eritema minn hafna sa moderata fis-sit tal-applikazzjoni), huma l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti osservati bl-użu tal-garża Exelon li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda. It-tieni l-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma gastrointestinali fin-natura tagħhom fosthom dardir u rimettar.

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 1 huma mnizzla skont is-sistema tal-klassifika tal-orgni u l-kategorija tal-frekwenza f'MedDRA. Kategoriji tal-frekwenza huma dd-finiti bl-użu tal-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi rrapportati fi 854 pazjent bid-dimenzja ta' Alzheimer ikkurati fi studji kliniċi randomizzati, *double-blind*, kkontrollati bi placebo u b'mod attiv bil-garżi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda Exelon u doża mmirata ta' 9.5 mg/24 siegħa għal perjodu ta' 24-48 ġimgħa u mid-data ta' wara t-tneġhid tal-prodott fis-suq.

**Tabella 1**

<b>Infezzjonijiet u interazzjonijiet</b>	
Komuni	Infezzjoni fis-sistema tal-awrina
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Anoressija, tnaqqis fl-aptit
Mhux komuni	Deidrazzjoni
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni	Ansjetà, depressjoni, thewdin, aġitazzjoni
Mhux komuni	Aggressjoni
Mhux maghruf	Allucinazzjonijiet, nuqqas ta' kwiet
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni	Uġiġh ta' ras, sinkope, sturdament
Mhux komuni	Attività psikomotorili eċċessiva
Rari hafna	Sintomi ekstrapiramidali
Mhux maghruf	Marda ta' Parkinson li tmur għall-aghbar, aċċessjoni
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Mhux komuni	Bradikardija
Mhux maghruf	Imblokk atriyoventrikulari, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija,

	sindrome ta' sinus marid
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Mhux komuni	Pressjoni gholja
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni	Dardir, rimettar, dijarea, dispepsja, uġiġh addominali
Mhux komuni	Ulċeri fl-istonku
Mhux magħruf	Pankreatite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Mhux magħruf	Epatite, livelli gholja tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni	Raxx
Mhux magħruf	Hakk, eritema, urtikarja, infafet, dermatite allergika, reazzjonijiet mifruxin fuq il-ġilda minhabba sensittività eċċessiva
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>	
Komuni	Inkontinenza urinarja
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni	Reazzjonijiet tal-ġilda mnejn tiġi applikata (eż. ħmura fejn tiġi applikata, hakk fejn tiġi applikata, edema fejn tiġi applikata, dermatite fejn tiġi applikata, irritazzjoni fejn tiġi applikata), kundizzjonijiet asteniċi (eż. gheja, astenja), deni, telf tal-piż
Rari	Waqgħa

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Meta dozi oghla minn 13.3 mg/24 siegħa ntużaw f'dan l-istudju kkontrollat bi placebo ta' hawn fuq, nuqqas ta' rquad u insuffiċjenza kardijaka deheru aktar ta' spiss milli bi 13.3 mg/24 siegħa jew placebo, li tindika li hemm relazzjoni mad-doża. Madankollu, dan in-kazijiet ma ġrawx b'mod aktar frekwenti b'garżi ta' rivastigmine li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 13.3 mg/24 siegħa milli bi placebo.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin deheru biss bi kapsuli u soluzzjoni orali ta' rivastigmine u mhux fl-istudji kliniċi b'garżi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda: nġhas, nuqqas ta' saħħa, tregħid, konfużjoni, zieda fl-għaraq (komuni); ulċeri fid-duwodenu, anġina pektoris (rari); emorraġija gastrointestinali (rari hafna); u r-rakazzjonijiet ta' rimettar sever kienu assoċjati ma tiċrit fl-esofagu (mhux magħruf).

#### Irritazzjoni tal-ġilda

Fi prova klinika *double-blind* u kkontrollata bi placebo ta' 24 ġimġha, ir-reazzjonijiet tal-ġilda kienu mkejla ma' kull żjara permezz ta' skala tar-rata ta' irritazzjoni tal-ġilda li stmat il-grad ta' ħmura, edema, qxur, xsim, hakk u uġiġh/tingiż/hruq fejn giet applikata. L-aktar sintomu li deher b'mod komuni kienet ir-ħmura li ghebet fi żmien 24 siegħa fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Fl-istudju *double-blind* ta' 14 ġimġha, l-aktar sintomi li deheru ta' spiss (skala ta' stima tal-irritazzjoni tal-ġilda) b'garżi ta' rivastigmine li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa kienu ħmura hafifa hafna (21.8%), hafifa (12.5%) jew moderata (6.5%) jew hakk hafif hafna (11.9%), hafif (7.3%) jew moderat (5.0%). L-aktar sintomi severi b'garżi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa kienu hakk (1.7%) u ħmura (1.1%). Fil-parti l-kbira, ir-reazzjonijiet tal-ġilda kienu limitati għas-sit mnejn giet applikata u wasslet għat-twaqqif fi 2.4% biss tal-grupp ta' kura tal-pazjenti b'garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa.

Fi prova klinika kkontrollata ta' 48 ġimġha, kazijiet ta' irritazzjoni tal-ġilda ġew identifikati bħala reazzjonijiet avversi rrappurtati mill-pazjenti jew minn min ikun qed jieħu ħsiebhom. L-avvenimenti ta' irritazzjoni tal-ġilda l-aktar komuni matul l-ewwel 24 ġimġha tal-perjodu *double-blind* bil-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 13.3 mg/24 siegħa u garża Exelon li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa, rispettivament kienu

eritema fis-sit tal-applikazzjoni (5.7% vs 4.6%) u hakk fis-sit tal-applikazzjoni (3.6% vs 2.8%). Il-perċentwali naqsu matul iż-żmien (> 24 ġimgħa) kemm fil-grupp tal-garża Exelon li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 13.3 mg/24 siegħa kif ukoll fil-grupp tal-garża Exelon li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa: eritema fis-sit tal-applikazzjoni (0.8% vs 1.6%) u hakk fis-sit tal-applikazzjoni (0.4% vs 1.2%), rispettivament. Hakk fis-sit tal-applikazzjoni wassal għal waqfien f' 1.1% tal-pazjenti minn kull wiehed mill-gruppi ta' kura matul il-fażi ta' kura totali *double-blind* ta' 48 ġimgħa. Reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni kienu l-aktar ta' natura hafifa għal moderata u ġew ikklassifikati bħala gravi f'inqas minn 2% tal-pazjenti.

Ma jistax isir paragun dirett tar-rata ta' avvenimenti ta' irritazzjoni tal-ġilda li ġew irrappurtati f'kull wiehed minn dawn l-istudji minhabba d-differenza fil-metodi li ntużaw għall-ġbir tad-data.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

### Sintomi

Il-maġġoranza tal-każijiet aċċidentali ta' doża eċċessiva ta' rivastigmine orali ma kinux assoċjati ma' sinjali jew sintomi kliniċi, u kważi l-pazjenti kollha li kienu involvati komplew il-kura b'rivastigmine. Fejn kien hemm is-sintomi, dawn kienu jinkludu dardir, rimettar, dijarea, pressjoni għolja jew allucinazzjonijiet. Minhabba l-effett vagotoniku magħruf li għandhom l-inibituri ta' cholinesterase fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb, dawn jistgħu jirriżultaw f'braġikardja u/jew sinkope. F'każ wiehed b'doża ta' pazjent li ha 46 mg rivastigmine b'mod orali; il-pazjent irkupra għal kollox f'24 siegħa b'trattament konservattiv. F'fażi fejn il-prodott kien diġà tqiegħed fis-suq, ġiet irrappurtata doża eċċessiva bil-garzi Rivastigmine 3M Health Care Ltd. li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda li rriżultat minn użu hażin/żball fid-dożaġġ (l-applikazzjoni ta' iktar minn garża waħda kull darba). Is-sintomi tipiċi rrapurtati fost dawn il-każijiet huma simili għal dawk osservati f'każijiet ta' doża eċċessiva assoċjata ma' formulazzjonijiet orali ta' rivastigmine.

### Kura

Minhabba li rivastigmine għandu l-half-life fil-plażma ta' xi 3.4 sigħat, u l-inibizzjoni ta' acetylcholinesterase iddum xi > sigħat, huwa rrikkmandat li fil-każijiet ta' doża eċċessiva bla sintomi l-garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kollha għandhom jitneħħew mill-ewwel u ma titwahhal l-ebda garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda ohra fl-24 siegħa ta' wara. Fil-każ ta' doża eċċessiva li tkun akkumpanjata b'dardir sever u rimettar, l-użu ta' antiemetiċi għandu jiġi kkunsidrat. Kura tas-sintomi għal reazzjonijiet avversi ohrajn għandha tingħata hekk kif ikun hemm bżonn.

Fil-każ ta' doża eċċessiva massiva, jista' jintuża atropine. Fil-bidu huwa rrikkmandat li tintuża doża ta' 0.03 mg/kg atropine sulphate minn ġol-vina, bid-doži ta' wara din ibbażati fuq ir-rispons kliniku. L-użu ta' scopolamine bħala antidot mhux irrikkmandat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikoanalettiċi, anticholinesterases; Kodiċi ATC: N06DA03

Rivastigmine huwa inibitur ta' acetyl- u butyrylcholinesterase tat-tip *carbamate*, li hu maħsub li jiffacilita t-trasmissjoni kolinerġika fin-newroni, billi jnaqqas id-degradazzjoni ta' acetylcholine li jkun meħlus minn newroni kolinerġiċi li jkollhom il-funzjoni intatta. B'dan il-mod, rivastigmine jista'



jkollu effett li jtejjeb id-difikultajiet ta' gharfien li jkunu medjati b' mod kolinerġiku u li huma assoċjati mal-marda ta' Alzheimer.

Rivastigmine jkollu interazzjoni mal-enzimi speċifiċi tiegħu billi jiffirma kumpless marbut b' mod kovalenti li temporanjament jagħmel l-enzimi inattivi. F' għuvnotti b' saħħithom, doża mill-ħalq ta' 3 mg tnaqqas l-attività tat-tip acetylcholinesterase (AChE) fis-CSF bejn wiehed u iehor b' 40% fi żmien l-ewwel 1.5 sigħat wara li tkun ingħatat. L-attività tal-enzima tiġi lura għall-livelli tal-linja bażi, madwar 9 sigħat wara li l-effett inibitorju massimu jkun intlaħaq. F' pazjenti li jbatu bil-marda ta' Alzheimer, l-inibizzjoni ta' AChE fis-CSF b' rivastigmine orali kienet tiddependi fuq id-doża, meta d-doża kienet sa 6 mg darbtejn kuljum, li hija l-ogħla doża ttestjata. L-inibizzjoni tal-attività tat-tip butyrylcholinesterase fis-CSF ta' 14-il pazjent bil-marda ta' Alzheimer li kienu kkurati b' rivastigmine orali kienet simili għall-inibizzjoni tal-attività ta' AChE.

## STUDJI KLINIĊI F' DIMENZJA TA' ALZHEIMER

L-effikaċja tal-garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. f' pazjenti bid-dimenzja ta' Alzheimer intweriet fi studju ċentrali *double-blind* kkontrollat bi placebo li dam 24 ġimgha u l-fazi tal-estensjoni tiegħu *open-label* u fi studju ta' paragun *double-blind* ta' 48 ġimgha.

### Studju ta' 24 ġimgha kkontrollat bi placebo

Pazjenti li hađu sehem fl-istudju kkontrollat bi placebo kellhom purteġġ MMSE (Eżami Żgħir tal-Istat Mentali) ta' 10-20. L-effikaċja kienet stabbilita permezz ta' għodod indipendenti li jevalwaw id-dominju speċifiku li kienu applikati f' intervalli regolari waqt il-perjodu ta' 24 ġimgha ta' kura. Dawn jinkludu ADAS-Cog (Skala ta' Evalwazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer – Sottoskala konjittiva, kejl tal-konjizzjoni bbażata fuq il-hila) u l-ADCS-CGIC (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer – L-Impressjoni Globali tat-Tabib fuq il-Bidla, evalwazzjoni globali tal-komprensjoni tal-pazjent mit-tabib li tinkludi tagħrif li tagħti l-persuna li tiegħu hsieb il-kura tas-saħħa), u l-ADCS-ADL (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer – Attivitàjiet ta' Kuljum, evalwazzjoni stmata mill-persuna li tiegħu hsieb il-kura tas-saħħa tal-attivitàjiet ta' kuljum inkluż l-indafa personali, hila biex jiekol, jilbes, u faċendi ohra bħal xiri, u l-hila li jorjenta ruhu fl-ambjent kif ukoll l-involviment f' attivitàjiet relatati mal-finanzi). Ir-riżultati ta' 24 ġimgha mit-tliet għodod ta' stima qegħdin imqassra f' Tabella 2.

**Tabella 2**

	<b>Garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 9.5 mg/24 siegħa</b>	<b>Rivastigmine kapsuli 12 mg/jum</b>	<b>Placebo</b>
<b>Popolazzjon ITT-LOCF</b>	<b>N = 251</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 282</b>
<b>ADAS-Cog</b>	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Medja mill-linja bażi ± SD	27.0 ± 10.3	27.9 ± 9.4	28.6 ± 9.9
Medja tal-bidla f' ġimgha 24 ± SD	-0.6 ± 6.4	-0.6 ± 6.2	1.0 ± 6.8
Valur-p kontra l-placebo	0.005* <sup>1</sup>	0.003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Medja tal-punteġġ ± SD	3.9 ± 1.20	3.9 ± 1.25	4.2 ± 1.26
Valur-p kontra l-placebo	0.010* <sup>2</sup>	0.009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Medja mill-linja bażi ± SD	50.1 ± 16.3	49.3 ± 15.8	49.2 ± 16.0

Medja tal-bidla f' ġimgha $24 \pm$ SD	-0.1 $\pm$ 9.1	-0.5 $\pm$ 9.5	-2.3 $\pm$ 9.4
Valur-p kontra l-plaċebo	0.013* <sup>1</sup>	0.039* <sup>1</sup>	

\*  $p \leq 0.05$  versus plaċebo

ITT: Intenzjoni-Li-Tikkura; LOCF: L-Aħħar Osservazzjoni li Tmexxiet 'L Quddiem

<sup>1</sup> Ibbażat fuq ANCOVA bil-kura u l-pajjiż bhala fatturi u valur fil-linja bażi bhala kovarjant. Bidliet negattivi fil-ADAS-Cog jindikaw titjib. Bidliet fl-ADCS-ADL pozittivi jindikaw titjib.

<sup>2</sup> Ibbażat fuq l-eżami CMH (eżami van Elteren) li jimblokka għall-pajjiż. Punteġġi ADCS-CGIC ta' <4 jindikaw titjib.

Ir-riżultati għal dawk li wrew rispons klinikament rilevanti mill-istudju ta' 24 ġimgha kkontrollat bi plaċebo qed jingħataw f' Tabella 3. Titjib klinikament rilevanti kien definit minn qabel bhala titjib ta' mill-anqas 4 punti fuq l-ADAS-Cog, l-ADCS-CGIC ma jmurx għall-agħar, u l-ADCS-ADL ma jmurx għall-agħar.

**Tabella 3**

Popolazzjoni ITT-LOCF	Pazjenti b'rispons klinikament rilevanti (%)		
	Garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 9.5 mg/24 siegħa N = 251	Kapsuli Rivastigmine 12 mg/jum N = 256	Plaċebo N = 282
Titjib ta' mill-anqas 4 punti fuq l-ADAS-Cog u l-ADCS-CGIC u l-ADCS-ADL ma jmorrux għall-agħar	17.4	19.0	10.5
valur-p kontra l-plaċebo	0.037*	0.004*	

\* $p < 0.05$  kontra l-plaċebo

Hekk kif indikat minn mudell tal-kompartimenti, garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa urew esponiment simili għal dak li jinkiseb b' doża orali ta' 12 mg/jum.

*Studju ta' paragun attiv ikkontrollat ta' 48 ġimgha*

Pazjenti li hadu schem fl-istudju ta' paragun attiv ikkontrollat kellhom punteġġ MMSE inizjali tal-linja bażi ta' 10-24. L-istudju ġie maħsub b' mod li jqabbel l-effikaċja tal-garża Exelon li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 13.3 mg/24 siegħa mal-garża Exelon li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa matul fażi ta' kura *double-blind* ta' 48 ġimgha f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer li wrew tnaqqis funzjonali u konjittiv wara fażi inizjali ta' trattament *open-label* ta' 24-48 ġimgha waqt li kienu qed jingħataw doża ta' manteniment ta' garża Exelon li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda 9.5 mg/24 siegħa. It-tnaqqis funzjonali ġie evalwat mill-investigatur u t-tnaqqis konjittiv kien definit bhala tnaqqis fil-punteġġ MMSE ta' >2 punti mill-viżta ta' qabel jew tnaqqis ta' >3 punti mill-linja bażi. L-effikaċja ġiet stabbilita bl-użu tal-ADAS-Cog (Skala ta' Evalwazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer – Sottoskala konjittiva, kejl tal-konjizzjoni ibbażata fuq il-hila) u l-ADCS-IADL (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer - Attivitajiet Strumentali tal-Ħajja ta' Kuljum), li jevalwaw attivitajiet strumentali li jinkludu ż-żamma tal-finanzi, il-preparazzjoni tal-ikel, ix-xirja, il-hila li wiehed jorjenta ruhu għall-inhawwi, il-hila biex wiehed jithalla wahdu. Ir-riżultati ta' 48 ġimgha għaž-żewġ għodod ta' valutazzjoni huma mqassra f' Tabella 4.

**Tabella 4**

Popolazzjoni/Vizta	Rivastigmine 13.3mg/24 siegha N = 265		Rivastigmine 9.5mg/24 siegha N = 271		Rivastigmine 13.3mg/24 siegha		Rivasti- gmine 9.5mg/ 24 siegha	
	n	Medja	n	Medja	DLSM	95% CI	Valur p	
<b>ADAS-Cog</b>								
LOCF	Linja bazi	264	34.4	268	34.9			
	Ġimgha DB 48	264	38.5	268	39.7			
	Bidla	264	4.1	268	4.9	-0.8	(-2.1, 0.5)	0.227
<b>ADCS-IADL</b>								
LOCF	Linja bazi	265	27.5	271	25.8			
	Ġimgha 48	265	23.1	271	19.6			
	Bidla	265	-4.4	271	-6.2	2.2	(0.8, 3.6)	0.002*

CI – intervall ta' kunfidenza.

DLSM – differenza fl-inqas medji kwadri.

LOCF – L-Ahhar Osservazzjoni Mghoddija.

Punteggi ADAS-cog: Differenza negattiva fid-DLSM tindika titjib akbar f'Exelon 15 cm<sup>2</sup> meta mqabbel ma' Exelon 10 cm<sup>2</sup>.

Punteggi ADCS-IADL: Differenza pozittiva fid-DLSM tindika titjib akbar f'Exelon 15 cm<sup>2</sup> meta mqabbel ma' Exelon 10 cm<sup>2</sup>.

N huwa n-numru ta' pazjenti b'evalwazzjoni fil-linja bazi (l-ahhar evalwazzjoni fil-fazi open-label inizjali) u b'mill-inqas evalwazzjoni 1 ta' wara l-linja bazi (ghal-LOCF).

Id-DLSM, 95% CI, u Valur p huma bbażati fuq mudel ANCOVA (analizi ta' kovarjanza) agġustat għall-pajjiz u għall-puntegg ADAS-cog tal-linja bazi.

\* p<0.05

Sors: Studju D2340-Tabella 11-6 u Tabella 11-7

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini minanzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Exelon f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tad-dimenzja ta' Alzheimer (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Rivastigmine huwa assorbit bil-mod mill-garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon. Wara l-ewwel doża, koncentrazzjonijiet fil-plażma li jistgħu jitkejlu jidhru wara intervall ta' 0.5-siegha. C<sub>max</sub> jintlahaq wara 10-16-il siegha. Wara li l-ogħla koncentrazzjonijiet fil-plażma jaqgħu bil-mod fuq il-bqija tal-perjodu ta' 24 siegha ta' wara li tiġi applikata. B'hafna dozi (bhal fil-kaz ta' stat fiss), wara li l-garza li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda ta' qabel tinbidel ma' wahda ġdida, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma għall-ewwel jibdeu jaqgħu bil-mod għal medja ta' madwar 40 minuta, sakemm l-assorbiment tal-garza li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda li tkun giet applikata jsir aktar mgħaġġel mir-rata ta' tnehhija, u l-livelli fil-plażma jerggħu jibdeu joghlew mill-ġdid sakemm tintlahaq quċċata ġdida f'madwar 8 sigħat. Fi stat fiss, il-livelli l-aktar baxxi huma madwar 50% tal-ogħla livelli, b'kuntrast mal-ghotja orali, li biha l-koncentrazzjonijiet jiġu tista' tghid fix-xejn bejn id-dozi. Għalkemm mhux daqs kemm jiġri bil-formulazzjoni orali, l-esponiment għal rivastigmine (C<sub>max</sub> u AUC) żdied b'mod sproporzjonat b'fattur ta' 2.6 u 4.9 meta saret iż-żieda minn 4.6 mg/24 siegha għal 9.5 mg/24 siegha u għal 13.3 mg/24 siegha, rispettivament. L-indiċi ta' fluttwazzjoni (FI), kejl tad-differenza relattiva bejn l-ogħla koncentrazzjonijiet u daww l-aktar baxxi ((C<sub>max</sub>-C<sub>min</sub>)/C<sub>avg</sub>), kien 0.58 għal garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon 4.6 mg/24 siegha, 0.77 għal garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon 9.5 mg/24 siegha u 0.72 għal garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda Exelon

13.3 mg/24 siegħa, b'hekk dehret fluttwazzjoni iżgħar bejn l-oghla konċentrazzjonijiet u dawk l-aktar baxxi minn b'dik tal-formulazzjoni orali (FI = 3.96 (6 mg/jum) u 4.15 (12 mg/jum)).

Id-doża ta' rivastigmine li tinheles mill-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda fuq perjodu ta' 24 siegħa (mg/24 siegħa) ma tistax tiġi kkalkulata direttament mill-ammont (mg) ta' rivastigmine li jkun hemm fil-kapsula mal-konċentrazzjoni fil-plażma li tinkiseb fuq perjodu ta' 24 siegħa.

Il-varjabbiltà bejn l-individwi b'doża waħda fil-parametri tal-farmakokinetika ta' rivastigmine (normalizzat għad-doża/kg piż tal-ġisem) kienet 43% ( $C_{max}$ ) u 49% ( $AUC_{0-24h}$ ) wara l-użu minn ġol-ġilda kontra 74% u 103%, rispettivament, wara l-forma orali. Il-varjabbiltà bejn il-pazjenti fi stat fiss fl-istudju fuq id-dimenzja ta' Alzheimer kienet mhux aktar minn 45% ( $C_{max}$ ) u 43% ( $AUC_{0-24h}$ ) wara l-użu tal-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda, u 71% u 73% rispettivament, wara l-ghoti tal-ghamla orali.

Relazzjoni bejn l-esponiment għas-sustanza attiva fi stat fiss (rivastigmine u l-metabolu NAP266-90) u l-piż tal-ġisem deher f'pazjenti bid-dimenzja ta' Alzheimer. Meta mqabbel ma' piż tal-ġisem ta' 65 kg, il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' rivastigmine f'pazjent b'piż tal-ġisem ta' 35 kg ikunu bejn wiehed u iehor irduppjati, filwaqt li għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 100 kg il-konċentrazzjonijiet ikunu bejn wiehed u iehor imnaqqsin bin-nofs. L-effett tal-piż tal-ġisem fuq l-esponiment għas-sustanza attiva jindikaw li hemm bżonn ta' attenzjoni speċjali f'pazjenti li għandhom piż tal-ġisem baxx hafna meta tkun qed tiġi miżjuda d-doża (ara sezzjoni 4.4).

Esponiment ( $AUC_{\infty}$ ) għal rivastigmine (u l-metabolu NAP266-90) kien l-oghla meta l-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda kienet applikata man-naħa ta' isfel tad-dahar, sieder jew parti ta' fuq tad-driegħ u madwar 20-30% aktar baxxa meta tkun applikata mal-addome jew koxxa.

Ma kienx hemm akkumulazzjoni rilevanti ta' rivastigmine jew il-metabolu NAP266-90 fil-plażma f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer, hlief li l-livelli fil-plażma kienu oghla fit-tieni jum tat-terapija bil-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda milli fl-ewwel.

#### Distribuzzjoni

Rivastigmine huwa marbut b'mod dgħajef mal-proteini fil-plażma (bejn wiehed u iehor 40%). Huwa jaqşam malajr il-barriera ta' bejn l-inoħħ u d-demm u għandu volum apparenti ta' distribuzzjoni b'medda ta' bejn 1.8-2.7 l/kg.

#### Bijotrasformazzjoni

Rivastigmine huwa metabolizzat malajr u b'mod estensiv b'half-life ta' eliminazzjoni apparenti ta' madwar 3.4 sigħat wara li tinhehha l-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda. L-eliminazzjoni kienet limitata mir-rata ta' assorbiment (kinetika *flip-flop*), li tispjega għalhiex it- $t_{1/2}$  ikun itwal wara l-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda (3.4 sigħat kontra l-ghotjiet orali jew minn ġol-vini (1.4 sa 1.7 sigħat). Il-metabolizmu huwa medjat l-aktar permezz ta' idroliżi minn cholinesterase għall-metabolu NAP266-90. *In vitro* din is-sustanza turi inibizzjoni minima ta' acetylcholinesterase (<10%). Ibbażat fuq l-evidenza ta' studji *in vitro* u fuq l-annimali, l-iżoenzimi tas-cytochrome P 450 importanti huma minimament involuti fil-metabolizmu ta' rivastigmine. Wara doża minn ġol-vina ta' 0.2 mg it-tnehhija totali mill-plażma ta' rivastigmine kienet ta' bejn wiehed u iehor 130 litru/siegħa, u din naqset għal 70 litru/siegħa wara doża minn ġol-vini ta' 2.7 mg, li taqbel ma' farmakokinetika sproporzjonali, mhux linejari ta' rivastigmine minhabba li l-eliminazzjoni tiegħu tkun saturata.

Il-proporzjon  $AUC_{\infty}$  tal-metabolu mal-mediċina oriġinali kien madwar 0.7 wara l-amministrazzjoni ta' garża kontra 3.5 wara li nġhata mill-ħalq, li jindika li seħħ hafna anqas metabolizmu wara kura mill-ġilda meta mqabbla mal-kura orali. Jifforma anqas NAP266-90 wara l-applikazzjoni tal-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda, li jista' jkun minhabba li ma jkunx hemm metabolizmu qabel ma jidhol fis-sistema (first pass epatiku), b'kuntrast mal-ghotja mill-ħalq.

### Eliminazzjoni

Traċċi ta' rivastigmine mhux mibdul jinsab fl-awrina; it-tnehhija renali, tas-sustanzi fformati bil-metabolizmu, hija l-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni wara l-użu tal-garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda. Wara li nghata l-<sup>14</sup>C-rivastigmine, l-eliminazzjoni mill-kliewi kienet mgħaġġla u kienet kważi kompleta (>90%) fi żmien 24 siegħa. Anqas minn 1% tad-doża mogħtija tnehhiet mill-gisem mal-ippurgar.

### Popolazzjoni anzjana

L-età ma kellha l-ebda effett fuq l-esponiment għal rivastigmine f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer ikkurati bil-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.

### Indeboliment epatiku

Ma sar l-ebda studju bil-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda f'individwi b'indeboliment epatiku. Wara li jittiehed mill-halq, is-C<sub>max</sub> ta' rivastigmine kien bejn wiehed u iehor 60% oghla u l-AUC ta' rivastigmine kien aktar minn darbtejn oghla f'individwi li kellhom indeboliment epatiku hafif għal moderat, meta dawn kienu mqabbla ma' individwi b'saħħithom.

### Indeboliment renali

Ma sar l-ebda studju bil-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda f'individwi b'indeboliment renali. Wara li jittiehed mill-halq, is-C<sub>max</sub> ta' rivastigmine kien aktar minn darbtejn oghla f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer li kellhom indeboliment renali moderat meta dawn kienu mqabbla ma' individwi b'saħħithom; madankollu ma kien hemm l-ebda tibdiliet fis-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' rivastigmine f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer li kellhom indeboliment renali serju.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studji tat-tossicità bid-doża ripetuta orali u dik mogħtija b'mod topiku li saru fuq firien, ġrieden, fniek, klieb u *minipigs* wrew biss effetti assoċjati ma' azzjoni farmakologika esagerata. Ma giet osservata l-ebda tossicità ta' organi li jintlaqtu. Id-dużagġi mogħtija b'mod orali u topiku fi studji bl-annimali kienu limitati minhabba s-sensittività tal-annimali użati bħala mudelli.

Rivastigmine ma kienx mutageniku rġar ta' testijiet standard *in vitro* u *in vivo*, hlief f'test ta' aberrazzjoni tal-kromosomi f'limfociti umani periferali meta ngħatat doża li qabżet 1-10<sup>4</sup> darbiet l-esponiment kliniku mbassar. It-test tal-mikronukleju *in vivo* kien negattiv.

Ma nstabt l-ebda evidenza ta' kanċeroġeniċità fi studji orali u topiċi fuq ġrieden u fi studju orali fil-firien meta ngħatat id-doża massima tollerata. Il-livell ta' rivastigmine u l-metaboli tiegħu, li kienu esposti għalih, kien bejn wiehed u iehor daqs dawg fil-bniedem bl-oghla dozi tal-kapsuli rivastigmine u garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.

Fl-annimali, rivastigmine jaqsam mill-placenta u jgħodgħ mal-halib. Studji mill-halq fuq firien u fniek waqt it-tqala ma taw l-ebda indikazzjoni ta' potenzjal teratoġeniku minn naħa ta' rivastigmine. Ma sarx studji speċifiċi fuq il-ġilda f'annimali waqt it-tqala.

Il-garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda rivastigmine ma kinux fototossiċi. F'xi studji dwar it-tossicità fuq il-ġilda, deher effett hafif ta' irritazzjoni f'annimali tal-laboratorju, inklużi l-kontroll. Dan jindika li l-garzi ta' rivastigmine li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda jistgħu jikkawżaw hmura hafifa fil-pazjenti. Meta ngħata fl-ghajnejn tal-fniek fi studji ewlenin dwar l-irritazzjoni fl-ghajnejn, rivastigmine ikkawża hmura u nefha tal-konguntiva, il-kornea saret opaka u kien hemm mijożi li baqgħet tidher għal 7 ijiem. Għalhekk, il-pazjent/min jiehu hsieb il-kura tas-saħħa għandhom jevitaw li jmissu għajnejhom wara li jmissu l-garża (ara sezzjoni 4.4).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Saff ta' wara:

- Polyester u ethyl vinyl acetate

Matriċi li jkun fiha l-mediċina (DIA):

- Acrylate copolymer adhesive

- Isopropyl myristate

Saff li jerhi:

- Polyester

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Sabiex jiġi evitat li jiġu mxekkla l-karatteristiċi adeżivi tal-garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda, m'għandha tiġi applikata l-ebda krema, lozzjoni jew terra fil-parti tal-ġilda fejn ikun sejjer jiġi applikat il-prodott mediċinali.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Kull qartas rezistenti għas-sħana huwa magħmul minn karta/ aluminium/acrylonitrile-methacrylate copolymer laminate. Kull qartas fih garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda waħda.

Jiġi f'pakketti li jkun fihom 7, 30, 60 u 90 qartas.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda użati għandhom jiġu mitwija fi tnejn, bil-parti li tehel fuq in-naħa ta' ġewwa, imqieghedha fil-qartas oriġinali u mormija b'mod sigur fejn ma jintlahqux u ma jidhrux mit-tfal. Kwalunkwe garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda użata jew mhux użata għandha tintrema hekk kif jitolbu l-ligijiet lokali jew meħuda lura l-ispizerija.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

3M Health Care Limited,  
1 Morley Street,  
Loughborough,  
Leicestershire,  
LE11 1EP  
Ir-Renju Unit

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/911/005

EU/1/14/911/006

EU/1/14/911/007

EU/1/14/911/008

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-  
LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHD I L-IS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
L-UŻU SICUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI



## **A. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Enestia  
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel  
Belgium

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi ta' aġġornament tas-sigurtà**

Fiz-żmien tal-ġhotti tal-awtorizzazzjoni, is-sottomezzjoni ta' rapporti perjodiċi ta' aġġornament mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jissottometti rapporti perjodiċi ta' aġġornament tas-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali jekk il-prodott jiġi inkluż fil-lista ta' 'dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista taht l-Artikolu 107c (7) tad-Direttiva 2001/83/EC u publikata fuq il-web-portal tal-mediċini tal-Ewropa.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jwettaq l-attivitajiet u interventi ta' farmakovigilanza kif inhu maqbul fl-RMP pprezentat f'Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwantifika l-aġġornament sussegwenti tal-RMP.

Barra minn hekk, l-RMP aġġornat għandu jiġi ssottomettat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.
- Kull meta s-sistema tal-immaniġġar tar-riskju huwa modifikat, speċjalment bhala riżultat ta' informazzjoni ġdida irċevuta li jista' jwassal għal bidla sinifikanti għall-profil ta' benefiċċju / riskju jew bhala riżultat ta' meta tintlaħaq mira importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju).

Jekk is-sottomessjoni tar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, huma jistgħu jiġu sottomessi fl-istess hin.

### **• Mizuri ohra li jnaqqsu r-riskju**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jara li, wara li jsiru d-diskussjonijiet u jintlaħaq il-ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru fejn RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD. jinsab għall-bejgħ, waqt it-tnedija u wara t-tnedija tal-garża li ttiprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda, it-tobba li huma mistennija li jippreskrivu RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD. jingħataw il-pakkett informativ li jkollu fih dawn l-elementi:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-kartuna biex tfakkar lill-pazjenti
- L-Istruzzjonijiet biex il-pazjenti u min qed jieħu hsiebhom jingħataw il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

Il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent għandha tinkludi l-messaġġi essenzjali li ġejjin:

- Aqla' l-garża ta' qabel, qabel ma tqiegħed garża WAHDA ġdida.
- Uża garża wahda biss kull ġurnata.
- Tqattax il-garża f'biċċiet.
- Ibqa' aghfas il-garża sew f' postha għal mill-inqas 30 sekonda billi tuża l-pala ta' idek.
- Kif għandek tuża l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent sabiex fiha tikteb meta użajt il-garża u meta nehhejtha.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda  
rivastigmine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 1 ta' 4.15 cm<sup>2</sup> fiha 7.17 mg ta' rivastigmine u terhi 4.6 mg/24 siegħa.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fiha wkoll polyester, ethyl vinyl acetate, acrylate copolymer adhesive u isopropyl myristate.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda  
30 garża li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda  
60 garża li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda  
90 garża li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu minn fuq il-ġilda.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

3M Health Care Limited,  
1 Morley Street,  
Loughborough,  
Leicestershire,  
LE11 1EP  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Exelon 4.6 mg/24 siegħa garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda  
rivastigmine  
Użu minn fuq il-ġilda

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda f'kull qartas

**6. OHRAJN**

Uża garża waħda għal kull gurnata. Aqla' l-garża ta' qabel, qabel ma tqieghed garża WAHDA ġdida.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-  
gilda  
rivastigmine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda 1 ta' 8.3 cm<sup>2</sup> fiha 14.33 mg ta' rivastigmine u  
terhi 9.5 mg/24 siegħa.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fiha wkoll polyester, ethyl vinyl acetate, acrylate copolymer adhesive u isopropyl myristate.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 garzi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda  
30 garża li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda  
60 garża li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda  
90 garża li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu minn fuq il-ġilda.

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

3M Health Care Limited,  
1 Morley Street,  
Loughborough,  
Leicestershire,  
LE11 1EP  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-  
gilda  
rivastigmine  
Użu minn fuq il-ġilda

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda f'kull qartas

**6. OHRAJN**

Uża garża waħda biss kull ġurnata. Aqla' l-garża ta' qabel, qabel ma tqiegħed garża WAHDA ġdida.

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda**

**Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa garża li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda**  
rivastigmine

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rivastigmine 3M Health Care Ltd. u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Kif għandek tiehu Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Rivastigmine 3M Health Care Ltd. u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. hija rivastigmine.

Rivastigmine jagħmel parti minn klassi ta' sustanzi li jissejġu impedituri ta' cholinesterase. F'pazjenti b'dimenzja ta' Alzheimer, ċerti ċelluli nervużi jmutu fil-moħħ, u jwassal għal livelli baxxi tan-newrotransmittatur *acetylcholine* (sustanza li tippermetti liċ-ċelluli nervużi jikkomunikaw bejniethom). Rivastigmine jagħdem billi jimblokka l-enzimi li jfarrku l-*acetylcholine*: acetylcholinesterase u butyrylcholinesterase. Billi jimblokka dawn l-enzimi, Rivastigmine 3M Health Care Ltd. jippermetti livelli ta' *acetylcholine* iżjeddu fil-moħħ, li jgħin biex jitnaqqsu s-sintomi tal-marda ta' Alzheimer.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. jintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti b'dimenzja ta' Alzheimer minima ħafifa sa moderata, disturb progressiv tal-moħħ li bil-mod il-mod jaffettwa l-memorja u kolla intellettuali u l-imġiba.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

##### Tużax Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- jekk inti allergiku għal rivastigmine (is-sustanza attiva f' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qatt xi darba kellek reazzjoni allergika għal xi mediċina simili (derivattivi ta' carbamate).

- jekk għandek reazzjoni fil-ġilda li tinfirex lil hinn mid-daqs tal-garża, jekk hemm reazzjoni lokalizzata aktar qawwija (bhalma huma nfafet, žieda fl-infjammazzjoni tal-ġilda, nefha) u jekk din ma tmurx għall-aħjar fi żmien 48 siegħa minn xhin titneħħa l-garża li ttiprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.

Jekk dan jghodd ghalik, għid lit-tabib u tapplikax Rivastigmine 3M Health Care Ltd. garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda.

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. :

- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, taħbit tal-qalb irregolari.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, ulċera attiva fl-istonku.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, problemi biex tghaddi l-awrina.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, aċċessjonijiet.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, azzma jew mard serju tan-nifs.
- jekk tbatu minn tregħid.
- jekk għandek piż tal-ġisem baxx.
- jekk għandek reazzjonijiet gastrointestinali bhal thossok imqalla' (dardir), thossok ma ti lahx (rimettar) u dijarrea. Tista' tispicċa deidratat (titlef hafna ilma) jekk ir-rimettar jew id-dijarrea jdumu hafna għaddejjin.
- jekk għandek funzjoni hażina tal-fwied.

Jekk xi wiehed minn dawn jghodd ghalik, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorjak aktar mill-qrib waqt li tkun fuq din il-medicina.

Jekk ma applikajtx garża għal hafna jiem, tapplikax il-garża li jmiss qabel ma tkun kellimt lit-tabib tiegħek.

#### **Użu fi tfal u adolexxenti**

M'hemmx użu relevanti ta' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament tal-marda ta' Alzheimer.

#### **Mediċini oħra u Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. jista' jinterferixxi ma' mediċini antikolinergici li wħud minnhom huma mediċini li jintużaw biex itafna wegħat fl-istonku jew spażmi (eż. dicyclomine), għal kura tal-marda ta' Parkinson (e.g. amantadine) jew biex jevitaw it-tqalligh waqt iċ-ċaqliq (eż. diphenhydramine, scopolamine, jew meclizine).

Jekk ikollok bżonn aghmel operazzjoni meta tkun qed tuża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda, għid lit-tabib tiegħek li qed tużahom għax jistgħu jeżageraw l-effetti ta' xi rilassanti tal-muskoli li jintużaw waqt il-loppju.

#### **Tqala, tregħid u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Jekk hrigt tqila, il-beneficċji ta' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. għandhom jigu evalwati kontra l-effetti li jista' jkun hemm fuq it-tarbija li għadha ma tweliditx. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm dan ma jkunx neċessarju b' mod ċar.

M'għandekx tredda' waqt il-kura b'garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. .

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

It-tabib tiegħek sejjer jghidlek jekk il-marda li għandek thallikx issuq karożzi u thaddem magni b' mod sigur. Garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. jistgħu

jikkawżaw hass hazin jew konfużjoni severa. Jekk thossok hazin jew konfuż m'ghandekx issuq, tuża magni jew tagħmel affarjiet ohra li jehtiegu l-attenzjoni tiegħek.

### 3. Kif għandek tuża Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Dejjem għandek tuża l-garzi li jipprovdu medicġna li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett u skont il-parir tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### IMPORTANTI:

- **Aqla' l-garża ta' qabel, qabel ma tqiegħed garża WAHDA ġdida.**
- **Uża garża wahda biss kull ġurnata.**
- **Tqattax il-garża f'biċċiet.**
- **Ibqa' aghfas il-garża sew f'potha għal mill-inqas 30 sekonda billi tuża l-pala ta' idek.**

#### Kif tibda l-kura

It-tabib tiegħek se jjer jgħidlek liema mill-garzi li jipprovdu medicġna li tghaddi minn ġol-ġilda Rivastigmine 3M Health Care Ltd. l-aktar li tghodd għalik.

- Il-kura s-soltu tibda b' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 siegħa.
- Id-doża rakkomandata ta' kuljum is-soltu tkun Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa. Jekk tkun ittollerata sew, it-tabib li qiegħed jikkonferma jista' jqijs li jżid id-doża għal 13.3 mg/24 h.
- Ilbes garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. wahda biss f'kull hin u biddel il-garża ma' ohra ġdida wara 24 siegħa.

Waq t-il-kura t-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża kif jkun jixraq għall-bżonnijiet individwali tiegħek.

Jekk ma applikajtx garża għal tlitt ijiem, tapplikax li jmiss qabel ma tkun kellimt lit-tabib tiegħek. It-treatment bil-garzi li minnhom tghaddi l-medicġna għal ġol-ġilda jistgħu jerġġu jinbdew bl-istess doża jekk it-treatment ma jitwaqqafx għal aktar minn tlitt ijiem. Inkella t-tabib tiegħek jerġa' jibda t-treatment tiegħek b' Rivastigmine 3M Health Care Ltd. b'4.6 mg/24 h.

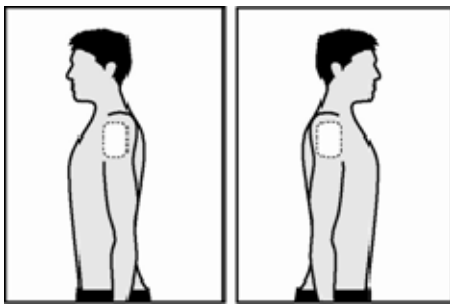
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. jista' jintuża mal-ikel, ix-xorb u l-alkohol.

#### Fejn għandek tapplika il-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. tiegħek li tiprovdi medicġna li tghaddi minn ġol-ġilda

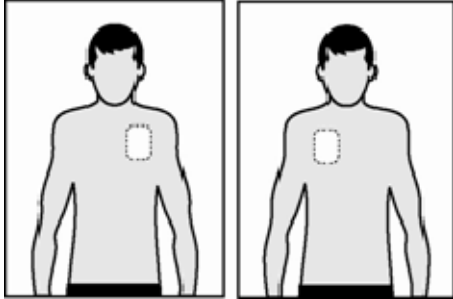
- Qabel ma tapplika l-garża, aċċerta ruhek li l-ġilda tiegħek tkun nadifa, xotta u mingħajr xagħar jew suf, ma jkunx fiha trab, żejt, krema idratanti jew lozzjoni li jkunu jistgħu jżommu 'l garża milli teħel sewwa mal-ġilda tiegħek, ma jkunx fiha qatgħat, raxxijiet u/jew irritazzjonijiet.
- **Nehhi bil-galbu kull garża eżistenti qabel ma tpoġġi wahda ġdida.** Jekk ikollok iktar minn garża wahda, int tista' tiġi espost għal ammont eċċessiv ta' din il-medicġna li jista' jkun potenzjalment ta' periklu għalik.
- Applika garża **WAHDA** kuljum fuq **WIEHED BISS** mill-postijiet possibli kif jidher fl-istampi li ġejjin:

**Kull 24 siegħa nehhi l-garża ta' qabel, qabel ma twahhal garża WAHDA ġdida f'post WIEHED BISS minn dawn li ġejjin.**

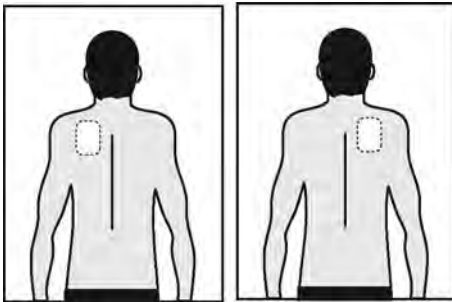
- il-parti ta' fuq tad-driegħ tax-xellug **jew** il-parti ta' fuq tad-driegħ tal-lemin



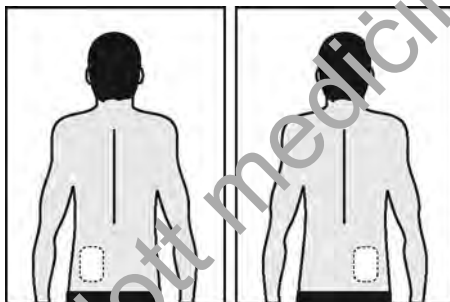
- il-parti ta' fuq tas-sider tax-xellug **jew** il-parti ta' fuq tas-sider tal-lemin (**evita s-sider**)



- il-parti ta' fuq tad-dahar tax-xellug **jew** il-parti ta' fuq tad-dahar



- il-parti ta' isfel tad-dahar tax-xellug **jew** il-parti ta' isfel tad-dahar



Meta tkun qed tiddel il-garża, trid tneħhi l-garża tal-jum ta' qabel, qabel ma tapplika l-gdida f' post differenti tal-gilda kull darba (eż. in-naħa tal-lemin ta' ġismek f' ġurnata, imbagħad fuq in-naħa tax-xellug fil-ġurnata li jmiss, u fil-parti ta' fuq ta' ġismek f' ġurnata, imbagħad fil-parti ta' isfel fil-ġurnata li jmiss. Tapplikax il-garża l-gdida fl-istess parti tal-gilda għal darbtejn fi żmien 14-il jum.

**Kif tapplika l-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. tiegħek li ttiprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda**

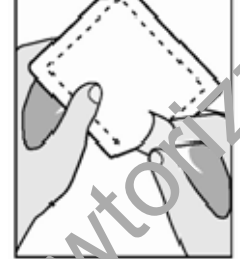
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. garżi li jipprovdu mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda huma garżi rqaq, opaki tal-plastik li jehlu mal-ġilda. Kull garża hija ssgillata f' qartas li jipproteġiha sakemm tkun lest biex tilbisha. M'għandekx tiftaħ il-qartas jew tneħhi l-garża sakemm ma tkunx ġejt biex tilbisha.

B'attenzjoni nehhi l-impjastru eżistenti qabel it-tqeghid fuq wahda ġdida.

Il-pazjenti li qed jibdew it-trattament għall-ewwel darba u l-pazjenti li qed jergġhu jibdew Rivastigmine 3M Health Care Ltd. wara li waqqfu t-trattament, jekk joghġobhom jibdew mit-tieni stampa.



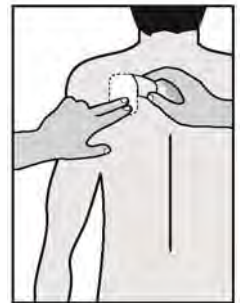
- Kull garża hija ssiġillata f'qartas protettiv tagħha. Għandek tiftaħ il-qartas biss meta tkun lest biex tapplika l-garża. Aqta' l-qartas fejn indikat u nehhi l-garża mill-qartas. Il-qartas jista' jinfetah minn żewġ naħat.



- Il-parti li tehel tal-garża għandha kisja protettiva. Aqta' naħa wahda ta' din il-kisja u tmissx il-parti li tehel tal-garża bis-swaba.



- Pogġi l-parti li tehel tal-garża fuq in-naħa ta' fuq jew ta' isfel tad-dahar, parti ta' fuq tad-driegħ jew sieder u imbagħad kompli aqta' t-tieni parti tal-kisja protettiva



- Imbagħad agħfas sew il-garża f'postha għal mill-inqas 30 sekonda billi tuża l-pala ta' idek sabiex taċċerta ruhek li t-truf jehlu sew.



Jekk jgħinek, tista' tikteb, ngħidu ahna, il-ġurnata tal-ġimgħa, fuq il-garża b'bijrow b'ponta rqiqa.

### **Kif tneħhi l-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. tiegħek li ttiprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda**

Iġbed bil-mod minn tarf wiehed tal-garża sabiex tneħhiha bil-mod mill-ġilda. F'każ li tibqagħlek xi kolla mal-ġilda, qiegħed il-parti affettwata bil-mod f' ilma shun bi ftit sapun jew uża *baby oil* biex tneħhiha. M'għandhomx jintużaw alkoħol jew likwidi oħrajn qawwija (eż. likwidu li jneħhi l-kjutiks jew solventi oħrajn).



Dejjem ghandek tahsel idejk bis-sapun u l-ilma wara li tnehhi l-garża. F'każ ta' kuntatt mal-ghajnejn jew jekk l-ghajnejn jihmaru wara li tkun missejt il-garża, lahlah minnufih b'ħafna ilma u fittex parir mediku jekk is-sintomi ma jghaddux.

**Tista' tilbes il-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. tiegħek li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda meta tkun qed tinhasel, tghum, jew fix-xemx?**

- Il-ħasil, għawm jew xawer m'għandhomx jeffettwaw il-garża. Aċċerta ruhek li l-garża ma tinqalax waqt dawn l-attivitajiet.
- M'għandekx tesponi l-garża għal għejjun ta' shana esterna (eż. dawl tax-xemx eċċessiv, sawna, solarju) għal perijodi twal ta' żmien.

**X'taġħmel jekk garża tinqala'**

Jekk garża tinqala', applika waħda ġdida għal bqija tal-jum, imbagħad ibdilha fl-istess hin tas-soltu l-jum ta' wara.

**Meta u għal kemm ghandek tapplika il-garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. tiegħek li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda**

- Sabiex tikseb benefiċċju mill-kura ghandek tapplika garża ġdida kuljum, l-ahjar fl-istess hin tal-jum.
- Ilbes garża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. waħda biss f'kull hin u l-iddel il-garża ma' ohra ġdida wara 24 siegħa.

**Jekk tuża Rivastigmine 3M Health Care Ltd. aktar milli suppost**

Jekk bi żball tapplika aktar minn garża waħda, nehhi l-garżi kollha minn mal-ġilda, imbagħad għarraf lit-tabib li bi żball applikajt aktar minn garża waħda. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika. Xi nies li ħadu bi żball wisq Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ħa sewhom imqallaghin (dardir), ma jifilhux (irremettew) u kellhom dijarea, pressjoni għolja tad-demm u aħluċinazzjonijiet. Tahbit tal-qalb bil-mod u ħass ħazin jistgħu jsehhu wkoll.

**Jekk tinsa tuża Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

Jekk tinduna li nsejt tapplika garża, applika waħda ġdida mill-ewwel. Tista' tapplika l-garża li jkun imissek fil-hin tas-soltu l-jum ta' wara. M'għandekx tapplika żewġ garżi biex tpatti għal kull waħda li tkun insejt.

**Jekk tieqaf tuża Rivastigmine 3M Health Care Ltd.**

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk tieqaf tuża l-garża.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kull hadd.

Jista' jkollok effetti ohra aktar spissi meta tibda l-mediċina jew meta d-doża tiegħek tizdied.

Normalment, l-effetti l-ohra jmorru bil-mod hekk kif gismek jidra l-mediċina.

**Nehhi l-garża u għid lit-tabib tiegħek minnufih, jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin li jistgħu jkunu serji:**

**Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Nuqqas ta' aptit
- Thossok stordut
- Thossok aġitat ħafna jew bin-nghas
- Inkontinenza urinarja (nuqqas ta' kapaċità li iżzomm l-awrina b'mod adegwat)

**Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 100)

- Problemi fit-tahbit tal-qalb bhal tahbit tal-qalb bil-mod
- Tara affarijiet li mhumiex qeghdin hemm (allucinazzjonijiet)
- Ulcera fl-istonku
- Deidrazzjoni (titlef hafna ilma)
- Attività eccessiva (livell gholi ta' attivita', nuqqas ta' kwiet)
- Aggressjoni

**Rari** (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 1,000)

- Waqghat

**Rari hafna** (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 10,000)

- Dirghajn jew riglejn jibbiesu
- Idjen jirtogħdu

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

- Reazzjoni allergika fuq il-post ta' applikazzjoni tal-garza, bhalma huma nfaet jew infjammazzjoni tal-gilda
- Is-sintomi tal-marda ta' Parkinson jibdeu imorru għall-aghbar – bhalma huma tregħid, ebusija, mixi b'saqajn ikaxkru
- Infjammazzjoni tal-frixa – is-sinjali jinkludu uġigh severi fi-naha ta' fuq tal-istonku, hafna drabi bi tqalligh (dardir) jew thossok ma tiflahx (rimettar)
- Tahbit tal-qalb mghagħgel jew irregolari
- Pressjoni għolja tad-demem
- Aċċessjonijiet
- Disturbi fil-fwied (gilda safra, l-abjad tal-ghajnejn jistax, awrina skura b'mod mhux normali jew dardir bla ma taf għala, rimettar, gheja u nuqqas ta' aptit)
- Tibdil fit-testijiet li juru kemm qed jahdem sew il-fwied
- Thossok bla kwiet

Nehhi l-garza u għid lit-tabib tieghek minnufih, jekk tinnotta xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

**Effetti sekondarji ohrajn li deheru bi-kapsuli jew bis-soluzzjoni orali Rivastigmine 3M Health Care Ltd. u li jistghu jsehhu bil-garza:**

**Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 10)

- Wisq bzieq
- Nuqqas ta' aptit
- Thossok bla kwiet
- Ma thossokx tajjeb b'mod generali
- Tregħid jew thossok imhawwad
- Togħroq aktar

**Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 100)

- Rata tat-tahbit tal-qalb irregolari (eż. qalbek thabbat b'rata mghagħgla)
- Diffikultà biex torqod
- Waqghat aċċidentali

**Rari** (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 1,000)

- Aċċessjonijiet
- Ulcera fl-imsaren
- Uġigh f'sidrek – dan jista' jsehħ minhabba spażmi fil-qalb

**Rari hafna** (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 10,000)

- Pressjoni għolja

- Infjammazzjoni tal-frixa – is-sinjali jinkludu uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku, spiss billi tħossok imqalla' (dardir) jew ma tiffлах (rimettar)
- Demm fil-gotta – jidher bhala demm mal-ippurgar jew meta tirremmetti
- Tara affarijiet li mhumiex qegħdin hemm (allucinazzjonijiet)
- Uħud li jħossuħom ma jifilħux hafna kellħom tiċrita fit-tubu li jgħaqqad il-ħalq mal-istonku tiegħek (esofagu)

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhumiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### 5. Kif taħzen Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- M'għandek tuża l-ebda garża li tkun bil-ħsara jew turi sinjali ta' tbaġħbis.
- Wara li tneħħi l-garża, itwiha fi tnejn bil-partijiet li jehlu fuq ġewwa u aġħfashom flimkien. Qieghed il-garża lura fil-qartas tagħha u armiha b'tali mod li t-tfal ma jkunux jistgħu jmissiha. Tmissx għajnejk b'subgħajk u aħsel idejk bil-sapun u l-ilma wara li tneħħi l-garża. Jekk fil-lokal tiegħek l-iskart domestiku jinħaraq, tista' tarmi l-garża mal-iskart domestiku tiegħek. Inkella, hu lura l-garzi użati għand l-ispiżjar, l-aħħar fil-pakkett originali tagħhom.

M'għandekx tarmi il-medicini permezz ta' dranagg jew skart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi il-medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu jipproteġu l-ambjent.

### 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### X'fih Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Is-sustanza attiva hija rivastigmine.
  - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda: Kull garża terħi 4.6 mg ta' rivastigmine kull 24 siegħa, hija 5 cm<sup>2</sup> u fiha 9 mg rivastigmine.
  - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa garzi li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda: Kull garża terħi 9.5 mg ta' rivastigmine kull 24 siegħa, hija 18 cm<sup>2</sup> u fiha 18 mg rivastigmine.
- Is-sustanzi l-oħra huma polyester, ethyl vinyl acetate, acrylate copolymer adhesive u isopropyl myristate.

#### Kif jidher Rivastigmine 3M Health Care Ltd. u l-kontenut tal-pakkett

Il-garża li jipprovdu medicina li tghaddi minn ġol-ġilda huma rettangolari b'kantunieri ttundjati, ta' qies madwar 2.5 ċm x 1.8 ċm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 siegħa garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda) jew 3.5 ċm x 2.6 ċm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda).

Kull garża li tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda tikkonsisti minn tliet saffi; saff ta' wara, saff adeżiv li fih il-medicina u huwa trasparenti, inforra *split release*. Is-saff ta' wara hija trasparenti għal trasluċidi u mmarkata b "R5" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 siegħa garża tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda) jew "R10" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 siegħa garża tipprovdi medicina li tghaddi minn ġol-ġilda).

Garza li tipprovdi mediċina li tghaddi minn ġol-ġilda wahda tkun issiġillata f'qartas wiehed. Il-garzi jiġu f'pakketti li jkun fihom 7, 30, 60 jew 90 qartas. Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkunu is-suq f'pajjiżek.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

3M Health Care Limited,  
1 Morley Street,  
Loughborough,  
Leicestershire,  
LE11 1EP  
Ir-Renju Unit

**Manifattur**

Enestia  
Klöcknerstraat 1  
3930 Hamont-Achel  
Belgium

Għal kull taġrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>