

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h plasure transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plasure transdermic eliberează rivastagmină 4,6 mg în 24 de ore. Fiecare plasure transdermic de 4,15 cm² conține rivastigmină 7,17 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasure transdermic

Plasturi de formă dreptunghiulară, de aproximativ 2,5 cm pe 1,8 cm cu colțuri rotunjite. Fiecare plasure este alcătuit dintr-o folie de eliberare detașabilă, transparentă, un strat funcțional cu matrice adezivă conținând medicamentul și un strat protector de suport. Stratul de suport este transparent până la translucid, marcat repetitiv cu "R5".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Similar oricărui tratament inițiat la pacienții cu demență, tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va administra și monitoriza cu regularitate tratamentul.

Doze

Plasturi transdermice	Rata de eliberare a rivastigminei <i>in vivo</i> pe 24 ore
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Momentan nu este disponibilă o autorizație de punere pe piață pentru Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h plasure transdermic; această formă de prezentare poate fi disponibilă la alți deținători de autorizație de punere pe piață.

Doza inițială

Tratamentul se începe cu 4,6 mg/24 h.

Doza de întreținere

După minimum patru săptămâni de tratament și în cazul în care medicul curant stabilește că doza este bine tolerată, doza de 4,6 mg/24 h trebuie crescută la 9,5 mg/24 h, doza zilnică eficientă recomandată, care trebuie menținută atâta timp cât pacientul continuă să demonstreze beneficii terapeutice.

Creșterea dozei

9,5 mg/24 ore este doza de întreținere zilnică eficientă recomandată care trebuie fi menținută atât timp cât pacientul continuă să demonstreze beneficii terapeutice. Dacă este bine tolerată și numai după minimum șase luni de tratament la o doză de 9,5 mg/24 h, medicul curant poate avea în vedere creșterea dozei până la 13,3 mg/24 h la pacienți care au demonstrat o deteriorare cognitivă semnificativă (de exemplu scăderea MMSE) și/sau declin funcțional (pe baza opiniei medicului) în timpul administrării dozei zilnice eficiente recomandate de 9,5 mg/24 h (vezi pct. 5.1).

Beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat la intervale regulate de timp. De asemenea, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului când nu mai există dovezi ale obținerii unui efect terapeutic la administrarea dozei optime.

Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă sunt observate reacții adverse gastro-intestinale până la dispariția acestor reacții adverse. Tratamentul cu plasturi transdermici poate fi reluat la aceeași doză dacă tratamentul nu este întrerupt pentru mai mult de trei zile. În caz contrar, tratamentul trebuie reînceput cu 4,6 mg/24 ore.

Trecerea de la capsule sau soluție orală la plasturi transdermici

Pe baza expunerii comparabile între administrarea orală și transdermică a rivastigminei (vezi pct. 5.2), pacienții tratați cu rivastigmină capsule sau soluție orală pot fi trecuți la Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici după cum urmează:

- La un pacient în tratament cu o doză de rivastigmină de 3 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la plasturi transdermici 4,6 mg/24 ore.
- La un pacient în tratament cu o doză de rivastigmină de 6 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la plasturi transdermici 4,6 mg/24 ore.
- La un pacient în tratament cu o doză, stabilă și bine tolerată, de rivastigmină de 9 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore. Dacă doza de 9 mg/zi administrată oral nu este stabilă și bine tolerată se recomandă trecerea la plasturi transdermici 4,6 mg/24 ore.
- La un pacient în tratament cu o doză de rivastigmină de 12 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore.

După trecerea la plasturi transdermici 4,6 mg/24 ore, în cazul în care aceștia sunt bine tolerați timp de minim patru săptămâni de tratament, doza de 4,6 mg/24 ore trebuie crescută la 9,5 mg/24 ore, care este doza eficientă recomandată.

Se recomandă aplicarea primului plastru transdermic în ziua imediat următoare ultimei doze administrate oral.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți: Rivastigmină 3M Health Care Ltd. nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer.
- Pacienți cu greutate corporală sub 50 kg: Trebuie acordată o atenție specială la creșterea dozei la pacienții cu greutate corporală sub 50 kg peste doza eficientă recomandată de 9,5 mg/24 h (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta mai multe reacții adverse și este mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.
- Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, așa cum s-a observat la formele

orale, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct. 4.4 și 5.2).

- Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, așa cum s-a observat la formele orale, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Plasturii transdermici trebuie aplicați o dată pe zi pe pielea curată, uscată, fără păr, sănătoasă și intactă de pe partea superioară sau inferioară a spatelui, de pe braț sau piept, într-un loc în care să nu se frece de îmbrăcămintea strâmtă. Nu se recomandă aplicarea plasturelui transdermic pe coapsă sau pe abdomen deoarece s-a observat o reducere a biodisponibilității rivastigminei la aplicarea plasturelui transdermic pe aceste zone ale corpului.

Plasturele transdermic nu trebuie aplicat pe pielea înroșită, iritată sau tăiată. Reaplicarea pe exact aceeași porțiune de piele în decurs de 14 zile trebuie evitată pentru a scădea riscul potențial de iritație cutanată.

Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie instruiți cu privire la informațiile importate privind administrarea:

- Plasturele aplicat în ziua anterioară trebuie îndepărtat înainte de aplicarea unui plasture nou în fiecare zi (vezi pct. 4.9).
- Plasturele trebuie înlocuit cu unul nou după 24 de ore. Trebuie purtat numai un singur plasture o dată (vezi pct. 4.9).
- Plasturele trebuie apăsate bine, timp de minimum 30 de secunde, cu palma, până când marginile se lipesc bine.
- Dacă plasturele cade, trebuie aplicat un plasture nou pentru restul zilei, apoi trebuie înlocuit la aceeași oră, ca de obicei, în ziua următoare.
- Plasturele poate fi supus unor situații cotidiene, inclusiv baie și temperaturi ridicate.
- Plasturele nu trebuie expus la surse externe de căldură (de exemplu lumină solară excesivă, saună, solar) perioade îndelungate de timp.
- Plasturele nu trebuie așezate în bucăți.

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, rivastigmină, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții adverse la locul de aplicare care sugerează dermatita de contact alergică la aplicarea plasturelui cu rivastigmină (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari, în special la modificări ale dozei. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reinițiat cu 4,6 mg/24 ore.

Utilizarea greșită a medicamentului și erori de dozare care conduc la supradozaj

Utilizarea greșită a medicamentului și erorile de dozare cu rivastigmină plasturi transdermici au condus la reacții adverse grave; unele cazuri au necesitat spitalizare și, rar, au condus la deces (vezi pct. 4.9). Majoritatea cazurilor de utilizare greșită a medicamentului și erorilor de dozare au implicat neîndepărtarea vechiului plasture la aplicarea unui nou și utilizarea simultană a mai multor plasturi.

Pacienților și persoanelor însoțitoare trebuie să li se furnizeze informațiile importante privind administrarea Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasture transdermic (vezi pct. 4.2).

Tulburări gastro-intestinale

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară la începutul tratamentului și/sau creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Scădere în greutate

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate în timpul administrării de inhibitori de colinesterază, inclusiv rivastigmina. Greutatea pacientului trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici.

Alte reacții adverse

Trebuie acționat cu prudență când se prescrie Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici:

- pacienților cu sindrom de sinus bolnav sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8)
- pacienților cu ulcer gastric sau duodenal activ sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni deoarece rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice (vezi pct. 4.8)
- pacienților predispuși la obstrucție a căilor urinare și crize convulsive deoarece colinomimeticele pot induce sau exacerba aceste boli
- pacienților cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Reacții cutanate la locul de aplicare

Pot apărea reacții adverse cutanate la locul de aplicare a plasturelui cu rivastigmină, care sunt, de obicei, ușoare sau moderate ca intensitate. Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie să fie instruiți ca atare.

Aceste reacții nu sunt un indiciu al sensibilizării. Cu toate acestea, utilizarea plasturelui cu rivastigmină poate conduce la apariția dermatitei de contact alergice.

Trebuie suspectată dermatita de contact alergică dacă reacțiile apărute la locul de aplicare depășesc dimensiunea plasturelui, dacă există dovezi ale unei reacții locale mai intense (de exemplu eritem extins, edem, papule, vezicule) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienților care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, care sugerează dermatita de contact alergică la plasturele cu rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să le fie administrată rivastigmină cu administrare orală numai după efectuarea testelor la alergii cu rezultate negative și sub atentă supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plasture să nu li se poată administra rivastigmina în nicio formă de prezentare.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață ale pacienților care au prezentat reacții de hipersensibilitate cutanată diseminate la administrarea de rivastigmină, indiferent de calea de administrare (orală, transdermică). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Alte atenționări și precauții

Rivastigmina poate exacerba sau induce simptomele extrapiramidale.

Trebuie să se evite contactul cu ochii după utilizarea Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici (vezi pct. 5.3). Mâinile trebuie spălate cu apă și săpun după îndepărtarea plasurelui. În cazul contactului cu ochii sau dacă ochii se înroșesc după manipularea plasurelui, ochii se clătesc imediat cu apă din abundență și se caută asistență medicală dacă simptomele nu dispar.

Grupe speciale de pacienți:

- Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2). Administrați dozele cu atenție și monitorizați acești pacienți pentru a depista apariția reacțiilor adverse (de exemplu greață sau vărsături excesive) și aveți în vedere reducerea dozei de întreținere la 4,6 mg/24 h plasture transdermic dacă apar astfel de reacții adverse.
- Insuficiență hepatică: Pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Aveți în vedere utilizarea plasurelui transdermic 4,6 mg/24 h ca doză inițială și doză **maximă** la acești pacienți.
- Insuficiență renală: Pacienții cu insuficiență renală semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Aveți în vedere utilizarea plasurelui transdermic 4,6 mg/24 h ca doză inițială și doză **maximă** la acești pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici.

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxantelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anestezicelor. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmina administrată oral și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea orală de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii în tracardiace după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină administrată oral.

Administrarea concomitentă de rivastigmină cu medicamente prescrise în mod frecvent, cum sunt antiacide, antiemetice, antidiabetice, antihipertensive cu acțiune centrală, beta blocante, blocante ale canalelor de calciu, medicamente inotrope, antianginoase, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, estrogeni, analgetice, benzodiazepine și antihistaminice, nu a fost asociată cu o modificare în cinetica rivastigminei sau cu un risc crescut de efecte imprevizibile relevante din punct de vedere clinic.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediata de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embrionfetale la șobolan și iepure, cu excepția dozelor care au produs toxicitate maternă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina sincopă sau delir. Prin urmare, rivastigmina are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. De aceea, la pacienții cu demență tratați cu rivastigmină, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe trebuie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile cutanate la locul de aplicare (de regulă, eritem ușor până la moderat la nivelul locului de aplicare) sunt cele mai frecvente reacții adverse observate la utilizarea Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasture transdermic. Următoarele cele mai frecvente reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală, inclusiv greață și vărsături.

Reacțiile adverse din tabelul 1 sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la 354 pacienți cu demență Alzheimer tratați în cadrul unor studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo și comparator activ, cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici, pe o durată de 24-48 de săptămâni și din date de după punerea pe piață.

Tabelul 1

Infecții și infestări	
Frecvente	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie, apetit alimentar scăzut
Mai puțin frecvente	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Anxietate, depresie, delir, agitație
Mai puțin frecvente	Agresivitate
Cu frecvență necunoscută	Halucinații, neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, sincopă, amețeli
Mai puțin frecvente	Hiperactivitate psihomotorie

Foarte rare	Simptome extrapiramidale
Cu frecvență necunoscută	Agravarea bolii Parkinson, criză convulsivă
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Bradicardie
Cu frecvență necunoscută	Bloc atrioventricular, fibrilație atrială, tahicardie, boala nodului sinusal
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, dureri abdominale
Mai puțin frecvente	Ulcer gastric
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori crescute ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Cu frecvență necunoscută	Prurit, eritem, urticarie, vezicule, dermatită alergică, reacții de hipersensibilitate cutanată diseminate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Reacții cutanate la locul aplicării (de exemplu, eritem la locul aplicării, prurit la locul aplicării, edem la locul aplicării, dermatită la locul aplicării, iritare la locul aplicării), afecțiuni astenice (de exemplu, oboseală, astenie), pirexie, scădere în greutate
Rare	Căderi

Descrierea reacțiilor adverse selectate La utilizarea unor doze mai mari de 13,3 mg/24 ore în cadrul studiului controlat cu placebo menționat mai sus, au fost observate reacții adverse cum sunt insomnie și insuficiență cardiacă mai frecvent decât în cazul administrării a 13,3 mg/24 ore sau placebo, sugerând o relație dependentă de doză. Cu toate acestea, aceste reacții nu s-au produs cu o frecvență mai ridicată în cazul administrării rivastigmină 13,3 mg/24 ore plasturi transdermici față de placebo.

Următoarele reacții adverse au fost observate numai cu rivastigminăcapsule și soluție orală și nu și în studiile clinice cu rivastigmină plasturi transdermici: somnolență, stare generală de rău, tremor, confuzie, hiperhidroză (frecvente); ulcere duodenale, angină pectorală (rare); hemoragie gastro-intestinală, (foarte rare); și unele cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (cu frecvență necunoscută).

Iritații cutanate

În cadrul unui studiu clinic, dublu-orb, controlat cu placebo, de 24 de săptămâni, reacțiile cutanate au fost apreciate la fiecare vizită utilizându-se o scară de evaluare a iritațiilor cutanate prin care se evalua gradul de eritem, edem, descumare, fisurări, prurit și durere/senzație de înțepătură/de arsură la locul aplicării. Simptomul cel mai frecvent observat a fost eritemul care a dispărut în 24 ore la marea majoritate a pacienților. În studiul dublu-orb de 24 săptămâni, simptomele cel mai frecvent observate (scala de evaluare a iritațiilor cutanate) pentru rivastigmină 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici au fost eritem cu forme foarte ușoare (21,8%), ușoare (12,5%) sau moderate (6,5%) sau prurit cu forme foarte ușoare (11,9%), ușoare (7,3%) sau moderate (5,0%). Simptomele severe cel mai frecvent observate pentru rivastigmină 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici au fost prurit (1,7%) și eritem (1,1%). Majoritatea reacțiilor cutanate s-au limitat la locul aplicării și au condus la întreruperea tratamentului la doar 2,4% dintre pacienții aflați în grupul de tratament cu rivastigmină 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici.

În cadrul unui studiu clinic, controlat activ, cu durata de 48 săptămâni, au fost înregistrate cazuri de iritație cutanată la raportarea de către pacient sau a persoanei însoțitoare a reacțiilor adverse. Cele mai frecvente evenimente de iritații cutanate raportate în timpul primelor 24 săptămâni din perioada dublu-orb la administrarea rivastigmină 13,3 mg/24 h plasturi transdermici, respectiv rivastigmină 9,5 mg/24 h plasturi transdermici, au fost eritem la locul aplicării plasturelui (5,7% comparativ cu 4,6%) și prurit la locul aplicării plasturelui (3,6% comparativ cu 2,8%). Procentele au scăzut în timp atât la grupurile de tratament cu rivastigmină 13,3 mg/24 h plasturi transdermice cât și la grupurile de tratament cu rivastigmină 9,5 mg/24 h plasturi transdermice (>24 săptămâni): eritem la locul aplicării (0,8% comparativ cu 1,6%), respectiv prurit la locul aplicării (0,4% comparativ cu 1,2%). Pruritul la locul aplicării plasturelui a condus la întreruperea tratamentului la 1,1% dintre pacienții din fiecare dintre grupele de tratament pe durata totală a fazei de tratament dublu-orb, de 48 săptămâni. Reacțiile la locul de aplicare au fost, în general, ușoare până la moderată ca severitate și au fost raportate ca severe la mai puțin de 2% dintre pacienți.

Nu poate fi efectuată o comparație directă a ratei evenimentelor de iritație cutanată raportate la fiecare dintre aceste studii din cauza diferenței dintre metodele utilizate pentru colectarea datelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental cu rivastigmină administrată oral nu au fost asociate cu niciun semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină. Când simptomele au apărut, ele au inclus greață, vărsături și diaree, hipertensiune arterială sau hipo-tensiune. De asemenea, datorită efectului vagotonic cunoscut al inhibitorilor de colinesterază asupra ritmului cardiac, pot să apară bradicardie și/sau sincopă. Într-un singur caz s-a semnalat ingestia a 40 mg rivastigmină administrată oral; după tratamentul de întreținere, pacientul și-a revenit complet în 24 ore. S-a raportat supradozajul cu rivastigmină plasturi transdermice în urma utilizării greșite/erorilor de dozaj (aplicarea simultană a mai multor plasturi) după punerea pe piață. Simptomele tipice raportate în rândul acestor cazuri sunt similare cu cele observate la cazurile de supradozaj asociate cu formulele orale de rivastigmină.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3,4 ore și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, toți plasturii transdermici cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. să fie îndepărtați imediat și să nu se mai aplice niciun alt plasturi transdermic în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de

greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic al demenței asociate bolii Alzheimer.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40% în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmina administrată oral a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină administrată oral a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice în demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigmină plasturi transdermici la pacienții cu demență Alzheimer a fost demonstrată într-un studiu principal, dublu-orb, controlat cu placebo, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă și în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu comparator, de 48 săptămâni.

Studiu controlat cu placebo, de 24 săptămâni

Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 20. Eficacitatea a fost stabilită prin utilizarea unor instrumente de evaluare independente, specifice domeniului care au fost utilizate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 24 săptămâni. Acestea includ ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor) și ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change (Studiul cooperativ al bolii Alzheimer – Analiza modificărilor percepute de clinician), o evaluare globală cuprinzătoare a pacientului de către medic incluzând informații de la însoțitor), precum și ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (Studiul cooperativ al bolii Alzheimer – Activități cotidiene), o evaluare întocmită de însoțitor a activităților din viața de zi cu zi, incluzând igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum ar fi cumpărăturile, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe). Rezultatele studiului de 24 săptămâni pentru cele trei instrumente de evaluare sunt centralizate în tabelul 2.

Tabelul 2

	Rivastigmină plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore	Rivastigmin ă capsule 12 mg/zi	Placebo
--	---	---	----------------

Populație ITT-LOCF	N = 251	N = 256	N = 282
ADAS-Cog			
Valoare inițială medie $\pm$ DS	(n=248) 27,0 $\pm$ 10,3	(n=253) 27,9 $\pm$ 9,4	(n=281) 28,6 $\pm$ 9,9
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	-0,6 $\pm$ 6,4	-0,6 $\pm$ 6,2	1,0 $\pm$ 6,8
Valoare p comparativ cu placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Scor mediu $\pm$ DS	(n=248) 3,9 $\pm$ 1,20	(n=253) 3,9 $\pm$ 1,25	(n=278) 4,2 $\pm$ 1,26
Valoare p comparativ cu placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Valoare inițială medie $\pm$ DS	(n=247) 50,1 $\pm$ 16,3	(n=254) 49,3 $\pm$ 15,8	(n=281) 49,2 $\pm$ 16,0
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	-0,1 $\pm$ 9,1	-0,5 $\pm$ 9,5	-2,3 $\pm$ 9,4
Valoare p comparativ cu placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ comparativ cu placebo

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; LOCF: Last Observation Carried Forward – Ultima observație efectuată

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și valoarea inițială drept covariat. Modificările ADAS-Cog negative indică îmbunătățire. Modificările ADCS-ADL pozitive indică ameliorare.

² Pe baza blocării testului CMH (testului van Elteren) pentru țară. Scorurile ADCS-CGIC < 4 indică ameliorare.

Rezultatele pentru pacienții cu răspuns relevant clinic din studiul de 24 săptămâni sunt prezentate în tabelul 4. Ameliorarea relevantă clinic a fost confirmată a priori prin cel puțin 4 puncte ameliorare la scala ADAS-Cog, fără înrăutățire la ADCS-CGIC și fără înrăutățire la ADCS-ADL.

Tabelul 3

Populație ITT-LOCF	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)		
	Rivastigmină plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmină capsule 12 mg/zi N = 256	Placebo N = 282
Ameliorare de cel puțin 4 puncte la scala ADAS-Cog fără înrăutățire la ADCS-CGIC și ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valoare p comparativ cu placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ comparativ cu placebo

După cum sugerează modelarea compartimentală, 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici au prezentat o expunere similară cu cea furnizat de o doză orală de 12 mg/zi.

Studiu controlat activ, cu comparator, de 48 săptămâni

Pacienții implicați în studiul controlat activ, cu comparator, au obținut un scor inițial MMSE de 10-24. Studiul a fost conceput pentru a compara eficacitatea plastei transdermice 13,3 mg/24 h cu

eficacitatea plasturelui transdermic 9,5 mg/24 h, pe durata unei etape de tratament dublu-orb, de 48 săptămâni, la pacienții cu boala Alzheimer, care au demonstrat un declin funcțional și cognitiv după o etapă inițială de tratament deschis, de 24-48 săptămâni, cu administrarea unei doze de întreținere de 9,5 mg/24 h plasture transdermic. Declinul funcțional a fost evaluat de investigator, iar declinul cognitiv a fost definit ca o scădere a scorului MMSE cu >2 puncte față de vizita anterioară sau o scădere de >3 puncte față de valoarea inițială. Eficacitatea a fost stabilită cu utilizarea ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor) și ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living (Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Activități ale vieții zilnice)), ceea ce implică activități de administrare a finanțelor, pregătirea meselor, cumpărături, capacitatea de orientare în împrejurimi, posibilitatea de a fi lăsat nesupravegheat. Rezultatele de 48 săptămâni pentru cele două instrumente de evaluare sunt sintetizate în Tabelul 4.

Tabelul 4

Populație/Vizită		Rivastigmină 13.3 mg/24 h N = 265		Rivastigmină 9.5 mg/24 h N = 271		Rivastigmină 13.3 mg/24 h N = 271		Rivastigmină 9.5 mg/24 h
		n	Media	n	Media	DLSM	ÎI 95%	valoarea p
ADAS-Cog								
LOCF	<u>Moment inițial</u>	264	34,4	268	34,9			
DO- Săptămâna 48	<u>Valoare</u>	264	38,5	268	39,7			
	<u>Modificare</u>	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1;0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	<u>Moment inițial</u>	265	27,6	271	25,8			
Săptămâna 48	<u>Valoare</u>	265	23,1	271	19,6			
	<u>Modificare</u>	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8;3,6)	0,002*

ÎI- interval de încredere

DLSM- diferența celor mai mici pătrate

LOCF – Ultima observație efectuată.

Punctaje ADAS-cog: O diferență negativă a DSLM indică o îmbunătățire mai mare la administrarea rivastigmină 13,3 mg/24h comparativ cu rivastigmină 9,5 mg/24 h.

Punctaje ADCS-IADL: O diferență pozitivă a DSLM indică o îmbunătățire mai mare la administrarea rivastigmină 13,3 mg/24h comparativ cu rivastigmină 9,5 mg/24 h.

N este numărul de pacienți cu o evaluare la momentul inițial (ultima evaluare în etapa inițială deschisă) și cu minimum o evaluare după momentul inițial (pentru LOCF).

DLSM, ÎI 95% și valoare p se bazează pe modelul ANCOVA (analiza covarianței) ajustat în funcție de vârstă și punctajul inițial ADAS-cog.

* p<0,05

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivastigmină la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția rivastigminei din plasturii transdermici cu rivastigmină este lentă. După prima doză, concentrațiile plasmatice detectabile sunt observate după un decalaj de 0,5-1 oră. C_{max} este atinsă după 10-16 ore. După atingerea valorii maxime, concentrațiile plasmatice scad lent de-a lungul intervalului rămas din perioada de aplicare de 24 ore. La doze repetate (precum în starea de echilibru), după ce plasturele transdermic anterior este înlocuit cu unul nou, concentrațiile plasmatice scad inițial lent în medie timp de aproximativ 40 minute, până când absorbția din plasturele transdermic nou aplicat devine mai rapidă decât eliminarea, iar concentrațiile plasmatice încep să crească iar atingând un nou punct maxim după aproximativ 8 ore. La starea de echilibru, concentrațiile minime sunt de aproximativ 50% din concentrațiile maxime, spre deosebire de administrarea orală, în care concentrațiile scad la practic zero între doze. Deși mai puțin pronunțată decât în cazul formeii farmaceutice orale, expunerea la rivastigmină (C_{max} și ASC) a crescut mai mult decât proporțional, cu un factor de 2,6 la trecerea de la 4,6 mg/24 ore la 9,5 mg/24 ore, respectiv la 13,3 mg/24 h. Indicele de fluctuație (IF), o măsură a diferenței relative dintre concentrația maximă și cea minimă ($(C_{max} - C_{min})/C_{medie}$), a fost de 0,58 pentru plasturii transdermici cu rivastigmină 4,6 mg/24 ore, de 0,77 pentru plasturii transdermici cu rivastigmină 9,5 mg/24 și 0,72 pentru plasturii transdermici cu rivastigmină 13,3 mg/24 h ore, demonstrând astfel o fluctuație mult mai mică între concentrația minimă și cea maximă decât în cazul formulării orale (IF = 3,96 (6 mg/zi) și 4,15 (12 mg/zi)).

Cantitatea de rivastigmină eliberată pe parcursul a 24 ore de către plasturele transdermic (mg/24 ore) nu poate fi direct echivalată cu cantitatea (mg) de rivastigmină conținută de capsulă, în ceea ce privește concentrațiile plasmatice produse într-un interval de 24 ore.

Variabilitatea inter-individuală la doză unică a parametrilor farmacocinetici ai rivastigminei (corelați cu doza/kg) a fost de 43% (C_{max}) și 49% (ASC_{0-24h}) în urma administrării transdermice comparativ cu 74% și, respectiv, 103%, în urma administrării formeii orale. Variabilitatea inter-individuală în cadrul unui studiu la starea de echilibru privind demența Alzheimer a fost de maxim 45% (C_{max}) și 43% (ASC_{0-24h}) în urma utilizării plasturelui transdermic și de 71% și, respectiv, 73%, în urma administrării formeii orale.

S-a observat o relație între expunerea la substanța activă la starea de echilibru (rivastigmină și metabolitul NAP226-90) și greutatea corporală la pacienții cu demență Alzheimer. Față de un pacient cu o greutate de 65 kg, concentrațiile de rivastigmină la starea de echilibru la un pacient cu o greutate de 35 kg vor fi aproape duble, în timp ce pentru un pacient cu o greutate de 100 kg, concentrațiile vor fi aproape la jumătate. Efectul greutății corporale asupra expunerii la substanța activă recomandă acordarea unei atenții speciale pacienților cu o greutate foarte mică în timpul creșterii dozei (vezi pct. 4.4).

Expunerea (ASC) la rivastigmină (și metabolitul NAP226-90) a fost maximă atunci când plasturele transdermic s-a aplicat pe partea superioară a spatelui, pe piept sau pe braț și aproximativ cu 20-30% mai scăzută când s-a aplicat pe abdomen sau pe coapsă.

Nu a existat nicio acumulare relevantă de rivastigmină sau metabolit NAP226-90 în plasmă la pacienții cu boala Alzheimer, cu excepția faptului că valorile concentrației plasmatice au fost mai mari în cea de-a doua zi a tratamentului cu plasturi transdermici decât în prima zi.

Distribuție

Rivastigmina se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice (aproximativ 40%). Ea traversează rapid bariera hemato-encefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3,4 ore după îndepărtarea plasturelui transdermic. Eliminarea a fost limitată de

rata de absorbție (cinetică flip-flop), ceea ce explică timpul de înjumătățire $t_{1/2}$ mai lung în urma aplicării plastei transdermice (3,4 ore) comparativ cu administrarea orală sau intravenoasă (1,4 până la 1,7 ore). Metabolizarea se face în principal prin hidroliză mediată de colinesterază la metabolitul NAP226-90. *In vitro*, acest metabolit prezintă o inhibare minimă a acetilcolinesterazei (<10%). Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro* și la animale, izoenzymele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 litri/oră după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 litri/oră după o doză de 2,7 mg administrată intravenos, ceea ce corespunde unei farmacocinetici neliniare, supra-proportională a rivastigminei datorită saturării eliminării sale.

Raportul ASC_{∞} metabolit-părinte a fost de aproximativ 0,7 în urma aplicării plastei transdermice comparativ cu 3,5 în urma administrării orale, indicând că s-a produs o metabolizare mult mai redusă după tratamentul dermic față de cel oral. Mai puțin NAP226-90 este format în urma aplicării plastei transdermice, probabil din cauza absenței metabolizării (prim pasaj hepatic) presistemice, spre deosebire de administrarea orală.

Eliminare

Rivastigmina nemetabolizată se găsește în cantități minime în urină; excreția renală a metabolitelor este principala cale de eliminare în urma utilizării plasturilor transdermici. După administrarea orală de ^{14}C -rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (>90%) în 24 ore. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin fecale.

Pacienți vârstnici

Vârsta nu a avut niciun impact asupra expunerii la rivastigmină la pacienții suferind de boala Alzheimer tratați cu plasturi transdermici cu rivastigmină.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii asupra plasturilor transdermici cu rivastigmină în rândul subiecților cu insuficiență hepatică. În urma administrării orale, C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii asupra plasturilor transdermici cu rivastigmină în rândul subiecților cu insuficiență renală. În urma administrării orale, C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost mai mult decât de două ori mai mari la pacienții cu Alzheimer cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC ale rivastigminei la pacienții cu Alzheimer cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate administrate oral și topic la șoarece, șobolan, iepure, câine și porci au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică unui organ. Dozarea orală și topică în studiile la animale a fost limitată din cauza sensibilității modelelor de animale folosite.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția unui test de aberații cromozomiale în limfocite periferice umane la doze care au depășit de 10^4 ori expunerea clinică prevăzută. Testul micronucleilor *in vivo* a fost negativ.

Nu s-au evidențiat semne de carcinogenitate în studiile cu doze orale și topice la șoarece și într-un studiu cu doze orale la șobolan la doza maximă tolerată. Expunerea la rivastigmină și metabolii acesteia a fost aproximativ echivalentă cu expunerea la om în cazul dozelor cele mai mari de rivastigmină capsule și plasturi transdermici.

La animale, rivastigmina traversează placenta și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina. Nu s-au efectuat studii specifice dermatologice la animale gestante.

Plasturii transdermici cu rivastigmină nu s-au dovedit a fi fototoxici. În alte câteva studii de toxicitate dermatologică, s-a observat un ușor efect iritant pe tegumentul animalelor de laborator, inclusiv al animalelor martor. Acest lucru poate indica un potențial al plasturilor transdermici cu rivastigmină de a determina eriteme cu forme ușoare la pacienți. În urma administrării oculare la iepure, în cadrul studiilor primare privind iritațiile oculare, rivastigmina a determinat înroșirea și edemul conjunctivei, opacități corneene și mioză care au persistat timp de 7 zile. Prin urmare, pacientul/însoțitorul trebuie să evite contactul cu ochii după manipularea plasturelui (vezi pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat suport:

-Poliester și etil vinil acetat

Matrice adezivă conținând medicamentul:

-Adeziv copolimer acrilic

-Miristat de izopropil

Învelișul de eliberare:

-Poliester

6.2 Incompatibilități

Pentru a preveni interacțiunea cu proprietățile adezive ale plasturelui transdermic, nu trebuie să se aplice cremă, loțiune sau pudră pe zona de tegument pe care se va aplica medicamentul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri sigilate prin încălzire, din hârtie/aluminiu/copolimer de acrilonitril-metacrilat laminat. Un plic conține un plasture transdermic.

Disponibil în cutii care conțin 7, 30, 60 și 90 de plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Plasturii transdermici utilizați trebuie pliați în două cu partea adezivă spre interior, introduși în plicul original și aruncați în condiții de siguranță, nelăsându-se la vederea și îndemâna copiilor. Orice plasturi transdermici utilizați sau neutilizați trebuie eliminați în conformitate cu cerințele locale sau trebuie returnați la farmacie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h plasture transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plasture transdermic eliberează rivastigmină 9,5 mg în 24 de ore. Fiecare plasture transdermic de 8,3 cm² conține rivastigmină 14,33 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasture transdermic.

Plasturi de formă dreptunghiulară, de aproximativ 3,5 cm pe 2,6 cm, cu colțuri rotunjite. Fiecare plasture este alcătuită dintr-o folie de eliberare detașabilă, transparentă, un strat funcțional cu matrice adezivă conținând medicamentul și un strat protector de suport. Stratul de suport este transparent până la translucid, marcat repetitiv cu "R10".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Similar oricărui tratament inițiat la pacienții cu demență, tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va administra și monitoriza cu regularitate tratamentul.

Doze

Plasturi transdermici	Rata de eliberare a rivastigminei <i>in vivo</i> pe 24 ore
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Momentan nu este disponibilă o autorizație de punere pe piață pentru Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h platură transdermică; această formă de prezentare poate fi disponibilă la alți deținători de autorizație de punere pe piață.

Doza inițială

Tratamentul se începe cu 4,6 mg/24 h.

Doza de întreținere

După minimum patru săptămâni de tratament și în cazul în care medicul curant stabilește că doza este bine tolerată, doza de 4,6 mg/24 h trebuie crescută la 9,5 mg/24 h, doza zilnică eficientă recomandată, care trebuie menținută atâta timp cât pacientul continuă să demonstreze beneficii terapeutice.

Creșterea dozei

9,5 mg/24 ore este doza de întreținere zilnică eficientă recomandată care trebuie fi menținută atât timp cât pacientul continuă să demonstreze beneficii terapeutice. Dacă este bine tolerată și numai după minimum șase luni de tratament la o doză de 9,5 mg/24 h, medicul curant poate avea în vedere creșterea dozei până la 13,3 mg/24 h la pacienți care au demonstrat o deteriorare cognitivă semnificativă (de exemplu scăderea MMSE) și/sau declin funcțional (pe baza opiniei medicului) în timpul administrării dozei zilnice eficientă recomandate de 9,5 mg/24 h (vezi pct. 5.1).

Beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat la intervale regulate de timp. De asemenea, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului când nu mai există dovezi ale obținerii unui efect terapeutic la administrarea dozei optime.

Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă sunt observate reacții adverse gastro-intestinale până la dispariția acestor reacții adverse. Tratamentul cu platură transdermică poate fi reluat la aceeași doză dacă tratamentul nu este întrerupt pentru mai mult de trei zile. În caz contrar, tratamentul trebuie reînceput cu 4,6 mg/24 ore.

Trecerea de la capsule sau soluție orală la platură transdermică

Pe baza expunerii comparabile între administrarea orală și transdermică a rivastigminei (vezi pct. 5.2), pacienții tratați cu rivastigmină capsule sau soluție orală pot fi trecuți la Rivastigmină 3M Health Care Ltd. platură transdermică după cum urmează:

- La un pacient în tratament cu o doză de rivastigmină de 3 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la platură transdermică 4,6 mg/24 ore.
- La un pacient în tratament cu o doză de rivastigmină de 6 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la platură transdermică 4,6 mg/24 ore.
- La un pacient în tratament cu o doză, stabilă și bine tolerată, de rivastigmină de 9 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la platură transdermică 9,5 mg/24 ore. Dacă doza de 9 mg/zi administrată oral nu este stabilă și bine tolerată se recomandă trecerea la platură transdermică 4,6 mg/24 ore.
- La un pacient în tratament cu o doză de rivastigmină de 12 mg/zi administrată oral, se poate face trecerea la platură transdermică 9,5 mg/24 ore.

După trecerea la platură transdermică 4,6 mg/24 ore, în cazul în care aceștia sunt bine tolerați timp de minimum patru săptămâni de tratament, doza de 4,6 mg/24 ore trebuie crescută la 9,5 mg/24 ore, care este doza eficientă recomandată.

Se recomandă aplicarea primului platură transdermic în ziua imediat următoare ultimei doze administrate oral.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți: Rivastigmină 3M Health Care Ltd. nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer.

- Pacienți cu greutate corporală sub 50 kg: Trebuie acordată o atenție specială la creșterea dozei la pacienții cu greutate corporală sub 50 kg peste doza eficientă recomandată de 9,5 mg/24 h (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta mai multe reacții adverse și este mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.
- Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, așa cum s-a observat la formele orale, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct. 4.4 și 5.2).
- Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, așa cum s-a observat la formele orale, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Plasturi transdermice trebuie aplicate o dată pe zi pe pielea curată, uscată, fără păr, sănătoasă și intactă de pe partea superioară sau inferioară a spatelui, de pe braț sau piept, într-un loc în care să nu se frece de îmbrăcăminte strâmtă. Nu se recomandă aplicarea plasturei transdermice pe coapsă sau pe abdomen deoarece s-a observat o reducere a biodisponibilității rivastigminei la aplicarea plasturei transdermice pe aceste zone ale corpului.

Plasturele transdermice nu trebuie aplicate pe pielea înroșită, iritată sau tăiată. Reaplicarea pe exact aceeași porțiune de piele în decurs de 14 zile trebuie evitată pentru a scădea riscul potențial de iritație cutanată.

Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie instruiți cu privire la informațiile importate privind administrarea:

- Plasturele aplicat în ziua anterioară trebuie îndepărtat înainte de aplicarea unui plasture nou în fiecare zi (vezi pct. 4.9).
- Plasturele trebuie înlocuite cu un nouă după 24 de ore. Trebuie purtat numai un singur plasture o dată (vezi pct. 4.9).
- Plasturele trebuie apăsate bine, timp de minimum 30 de secunde, cu palma, până când marginile se lipesc bine.
- Dacă plasturele cad, trebuie aplicat un plasture nou pentru restul zilei, apoi trebuie înlocuit la aceeași oră, ca de obicei, în ziua următoare.
- Plasturele pot fi supuse unor situații cotidiene, inclusiv baie și temperaturi ridicate.
- Plasturele nu trebuie expuse la surse externe de căldură (de exemplu lumină solară excesivă, saună, solar) perioade îndelungate de timp.
- Plasturele nu trebuie tăiate în bucăți.

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, rivastigmină, la alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Antecedente de reacții adverse la locul de aplicare care sugerează dermatita de contact alergică la aplicarea plasturei cu rivastigmină (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari, în special la modificări ale dozei. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reinițiat cu 4,6 mg/24 ore.

Utilizarea greșită a medicamentului și erori de dozare care conduc la supradozaj

Utilizarea greșită a medicamentului și erorile de dozare cu rivastigmină plasturi transdermici au condus la reacții adverse grave; unele cazuri au necesitat spitalizare și, rar, au condus la deces (vezi pct. 4.9). Majoritatea cazurilor de utilizare greșită a medicamentului și erorilor de dozare au implicat neîndepărtarea vechiului plastru la aplicarea unui nou și utilizarea simultană a mai multor plasturi. Pacienților și persoanelor însoțitoare trebuie să li se furnizeze informațiile importante privind administrarea Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plastru transdermic (vezi pct. 4.2).

Tulburări gastro-intestinale

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară la începutul tratamentului și/sau creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Scădere în greutate

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate în timpul administrării de inhibitori de colinesterază, inclusiv rivastigmina. Greutatea pacientului trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici.

Alte reacții adverse

Trebuie acționat cu prudență când se prescrie Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici:

- pacienților cu sindrom de sinus bolnav sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8)
- pacienților cu ulcer gastric sau duodenal activ sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni deoarece rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice (vezi pct. 4.8)
- pacienților predispuși la obstrucția căilor urinare și crize convulsive deoarece colinomimeticele pot induce sau exacerba aceste boli.
- pacienților cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Reacții cutanate la locul de aplicare

Pot apărea reacții adverse cutanate la locul de aplicare a plastrului cu rivastigmină, care sunt, de obicei, ușoare sau moderate ca intensitate. Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie să fie instruiți ca atare.

Aceste reacții nu sunt un indiciu al sensibilizării. Cu toate acestea, utilizarea plastrului cu rivastigmină poate conduce la apariția dermatitei de contact alergice.

Trebuie suspectată dermatita de contact alergică dacă reacțiile apărute la locul de aplicare depășesc dimensiunea plastrului, dacă există dovezi ale unei reacții locale mai intense (de exemplu eritem extins, edem, papule, vezicule) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de 48 de ore de la îndepărtarea plastrului. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienților care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, care sugerează dermatita de contact alergică la plastrulele cu rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să le fie administrată rivastigmină cu administrare orală numai după efectuarea testelor la alergii cu rezultate negative și sub atentă supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plastru să nu li se poată administra rivastigmina în nicio formă de prezentare.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață ale pacienților care au prezentat reacții de hipersensibilitate cutanată diseminate la administrarea de rivastigmină, indiferent de calea de administrare (orală, transdermică). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Alte atenționări și precauții

Rivastigmina poate exacerba sau induce simptomele extrapiramidale.

Trebuie să se evite contactul cu ochii după utilizarea Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici (vezi pct. 5.3). Măinile trebuie spălate cu apă și săpun după îndepărtarea plasurei. În cazul contactului cu ochii sau dacă ochii se înroșesc după manipularea plasurei, ochii se clătesc imediat cu apă din abundență și se caută asistență medicală dacă simptomele nu dispar.

Grupe speciale de pacienți:

- Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2). Administrați dozele cu atenție și monitorizați acești pacienți pentru a detecta apariția reacțiilor adverse (de exemplu greață sau vărsături excesive) și aveți în vedere reducerea dozei de întreținere la 4,6 mg/24 h platură transdermică dacă apar astfel de reacții adverse.
- Insuficiență hepatică: Pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Aveți în vedere utilizarea plasurei transdermice 4,6 mg/24 h ca doză inițială și doză **maximă** la acești pacienți.
- Insuficiență renală: Pacienții cu insuficiență renală semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Aveți în vedere utilizarea plasurei transdermice 4,6 mg/24 h ca doză inițială și doză **maximă** la acești pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici.

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxanțelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziei. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmina administrată oral și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea orală de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardiacă după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină administrată oral.

Administrarea concomitentă de rivastigmină cu medicamente prescrise în mod frecvent, cum sunt antiacide, antiemetice, antidiabetice, antihipertensive cu acțiune centrală, beta blocante, blocante ale canalelor de calciu, medicamente inotrope, antianginoase, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, estrogeni, analgezice, benzodiazepine și antihistaminice, nu a fost asociată cu o modificare în cinetica rivastigminei sau cu un risc crescut de efecte imprevizibile relevante din punct de vedere clinic.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embrionfetale la șobolan și iepure, cu excepția dozelor care au produs toxicitate maternă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina sincopă sau delir. Prin urmare, rivastigmina are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. De aceea, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile cutanate la locul de aplicare (de regulă, eritem ușor până la moderat la nivelul locului de aplicare) sunt cele mai frecvente reacții adverse observate la utilizarea Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasture transdermic. Următoarele cele mai frecvente reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală, inclusiv greață și vărsături.

Reacțiile adverse din tabelul 1 sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la 854 pacienți cu demență Alzheimer tratați în cadrul unor studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo și comparator activ, cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici, pe o durată de 24-48 de săptămâni și din date de după punerea pe piață.

Tabelul 1

Infecții și infestări

Foarte rare

Infecție urinară

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente

Anorexie, apetit alimentar scăzut

Mai puțin frecvente

Deshidratare

Tulburări psihice

Frecvente	Anxietate, depresie, delir, agitație
Mai puțin frecvente	Agresivitate
Cu frecvență necunoscută	Halucinații, neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, sincopă, amețeli
Mai puțin frecvente	Hiperactivitate psihomotorie
Foarte rare	Simptome extrapiramidale
Cu frecvență necunoscută	Aggravarea bolii Parkinson, criză convulsivă
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Bradicardie
Cu frecvență necunoscută	Bloc atrioventricular, fibrilație atrială, tahicardie, boală de nod sinusal
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală
Mai puțin frecvente	Ulcer gastric
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori crescute ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Cu frecvență necunoscută	Prurit, eritem, urticarie, vezicule, dermatită alergică, reacții cutanate de hipersensibilitate diseminate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Reacții cutanate la nivelul locului de aplicare (de exemplu eritem la locul de aplicare, prurit la locul de aplicare, dermatită la locul de aplicare, iritație la locul de aplicare), afecțiuni astenice (de exemplu oboseală, astenie), pirexie, scădere în greutate
Rare	Căderi

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La utilizarea unor doze mai mari de 13,3 mg/24 ore în cadrul studiului controlat cu placebo menționat mai sus, au fost observate reacții adverse cum sunt insomnie și insuficiență cardiacă mai frecvent decât în cazul administrării a 13,3 mg/24 ore sau placebo, sugerând o relație dependentă de doză. Cu toate acestea, aceste reacții nu s-au produs cu o frecvență mai ridicată în cazul administrării rivastigmină 13,3 mg/24 ore plasturi transdermici față de placebo.

Următoarele reacții adverse au fost observate numai cu rivastigminăcapsule și soluție orală și nu și în studiile clinice cu rivastigmină plasturi transdermici: somnolență, stare generală de rău, tremor, confuzie, hiperhidroză (frecvente); ulcere duodenale, angină pectorală (rare); hemoragie gastro-

intestinală, (foarte rare); și unele cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (cu frecvență necunoscută).

Iritații cutanate

În cadrul unui studiu clinic, dublu-orb, controlat cu placebo, de 24 de săptămâni, reacțiile cutanate au fost apreciate la fiecare vizită utilizându-se o scară de evaluare a iritațiilor cutanate prin care se evalua gradul de eritem, edem, descuamare, fisurări, prurit și durere/senzație de înțepătură/de arsură la locul aplicării. Simptomul cel mai frecvent observat a fost eritemul care a dispărut în 24 ore la marea majoritate a pacienților. În studiul dublu-orb de 24 săptămâni, simptomele cel mai frecvent observate (scala de evaluare a iritațiilor cutanate) pentru rivastigmină 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici au fost eritem cu forme foarte ușoare (21,8%), ușoare (12,5%) sau moderate (6,5%) sau prurit cu forme foarte ușoare (11,9%), ușoare (7,3%) sau moderate (5,0%). Simptomele severe cel mai frecvent observate pentru rivastigmină 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici au fost prurit (1,7%) și eritem (1,1%). Majoritatea reacțiilor cutanate s-au limitat la locul aplicării și au condus la întreruperea tratamentului la doar 2,4% dintre pacienții aflați în grupul de tratament cu rivastigmină 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici.

În cadrul unui studiu clinic, controlat activ, cu durata de 48 săptămâni, au fost înregistrate cazuri de iritație cutanată la raportarea de către pacient sau a persoanei însoțitoare a reacțiilor adverse. Cele mai frecvente evenimente de iritații cutanate raportate în timpul primelor 24 săptămâni din perioada dublu-orb la administrarea rivastigmină 13,3 mg/24 h plasturi transdermici, respectiv rivastigmină 9,5 mg/24 h plasturi transdermici, au fost eritem la locul aplicării plasturelui (5,7% comparativ cu 4,6%) și prurit la locul aplicării plasturelui (3,6% comparativ cu 2,8%). Incidențele au scăzut în timp atât la grupurile de tratament cu rivastigmină 13,3 mg/24 h plasturi transdermici, cât și la grupurile de tratament cu rivastigmină 9,5 mg/24 h plasturi transdermici (>24 săptămâni): eritem la locul aplicării (0,8% comparativ cu 1,6%), respectiv prurit la locul aplicării (0,4% comparativ cu 1,2%). Pruritul la locul aplicării plasturelui a condus la întreruperea tratamentului la 1,1% dintre pacienții din fiecare dintre grupele de tratament pe durata totală a fazei de tratament dublu-orb, de 48 săptămâni. Reacțiile la locul de aplicare au fost, în general, ușoare până la moderate ca severitate și au fost raportate ca severe la mai puțin de 2% dintre pacienți.

Nu poate fi efectuată o comparație directă a ratei evenimentelor de iritație cutanată raportate la fiecare dintre aceste studii din cauza diferenței dintre metodele utilizate pentru colectarea datelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental cu rivastigmină administrată oral nu au fost asociate cu niciun semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină. Când simptomele au apărut, ele au inclus greață, vărsături și diaree, hipertensiune arterială sau halucinații. De asemenea, datorită efectului vagotonic cunoscut al inhibitorilor de colinesterază asupra ritmului cardiac, pot să apară bradicardie și/sau sincopă. Într-un singur caz s-a semnalat ingestia a 46 mg rivastigmină administrată oral; după tratamentul de întreținere, pacientul și-a revenit complet în 24 ore. S-a raportat supradozajul cu rivastigmină plasturi transdermici în urma utilizării greșite/erorilor de dozaj (aplicarea simultană a mai multor plasturi) după punerea pe piață. Simptomele tipice raportate în rândul acestor cazuri sunt similare cu cele observate la cazurile de supradozaj asociate cu formulele orale de rivastigmină.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3,4 ore și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, toți plasturii transdermici cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. să fie îndepărtați imediat și să nu se mai aplice niciun alt plasture transdermic în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integrii funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic al demenței asociate bolii Alzheimer.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40% în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmina administrată oral a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină administrată oral a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice în demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigmină plasturi transdermici la pacienții cu demență Alzheimer a fost demonstrată într-un studiu principal, dublu-orb, controlat cu placebo, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă și în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu comparator, de 48 săptămâni.

Studiu controlat cu placebo, de 24 săptămâni

Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 20. Eficacitatea a fost stabilită prin utilizarea unor instrumente de evaluare independente, specifice domeniului care au fost utilizate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 24 săptămâni. Acestea includ ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor) și ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change (Studiul cooperativ al bolii Alzheimer – Analiza modificărilor percepute de clinician), o evaluare globală cuprinzătoare a pacientului de către medic incluzând informații de la însoțitor), precum și ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (Studiul cooperativ al bolii Alzheimer – Activități cotidiene), o evaluare întocmită de însoțitor a activităților din viața de zi cu zi, incluzând igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum ar fi cumpărăturile, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe). Rezultatele studiului de 24 săptămâni pentru cele trei instrumente de evaluare sunt centralizate în tabelul 2.

Tabelul 2

	Rivastigmină plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmin ă capsule 12 mg/zi N = 256	Placebo N = 282
Populație ITT-LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Valoare inițială medie ± DS	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valoare p comparativ cu placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Scor mediu ± DS	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Valoare p comparativ cu placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Valoare inițială medie ± DS	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valoare p comparativ cu placebo	0,013* ¹	0,009* ¹	

* p≤0,05 comparativ cu placebo

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; LOCF: Last Observation Carried Forward – Ultima observație efectuată

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și valoarea inițială drept covariat. Modificările ADAS-Cog negative indică îmbunătățire. Modificările ADCS-ADL pozitive indică ameliorare.

² Pe baza blocării testului CMH (testului van Elteren) pentru țară. Scorurile ADCS-CGIC <4 indică ameliorare.

Rezultatele pentru pacienții cu răspuns relevant clinic din studiul de 24 săptămâni sunt prezentate în tabelul 4. Ameliorarea relevantă clinic a fost definită a priori prin cel puțin 4 puncte ameliorare la scala ADAS-Cog, fără înrăutățire la ADCS-CGIC și fără înrăutățire la ADCS-ADL.

Tabelul 3

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)		
	Rivastigmină plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmină capsule 12 mg/zi N = 256	Placebo N = 282
Populație ITT-LOCF			
Ameliorare de cel puțin 4 puncte la scala ADAS-Cog fără înrăutățire la ADCS- CGIC și ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valoare p comparativ cu placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 comparativ cu placebo

După cum sugerează modelarea compartimentală, 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici au prezentat o expunere similară cu cea furnizat de o doză orală de 12 mg/zi.

Studiu controlat activ, cu comparator, de 48 săptămâni

Pacienții implicați în studiul controlat activ, cu comparator, au obținut un scor inițial MMSE de 10-24. Studiul a fost conceput pentru a compara eficacitatea plasturei transdermice 13,3 mg/24 h cu eficacitatea plasturei transdermice 9,5 mg/24 h, pe durata unei etape de tratament dublu-orb, de 48 săptămâni, la pacienții cu boala Alzheimer, care au demonstrat un declin funcțional și cognitiv după o etapă inițială de tratament deschis, de 24-48 săptămâni, cu administrarea unei doze de întreținere de 9,5 mg/24 h platură transdermică. Declinul funcțional a fost evaluat de investigator, iar declinul cognitiv a fost definit ca o scădere a scorului MMSE cu >2 puncte față de vizita anterioară sau o scădere de >3 puncte față de valoarea inițială. Eficacitatea a fost stabilită cu utilizarea ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor) și ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living (Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Activități ale vieții zilnice)), ceea ce implică activități de administrare a finanțelor, pregătirea meselor, cumpărături, capacitatea de orientare în împrejurimi, posibilitatea de a fi lăsat nesupravegheat. Rezultatele de 48 săptămâni pentru cele două instrumente de evaluare sunt sintetizate în Tabelul 4.

Tabelul 4

Populație/Vizită		Rivastigmină 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmină 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmină 13,3 mg/24 h N = 271		Rivastigmină 9,5 mg/24 h N = 271	
		n	Media	n	Media	DLSM	IÎ 95%	valoarea p	
ADAS-Cog									
LOCF	Moment inițial	264	34,4	268	34,9				
	DO- Săptămâna 48	264	38,5	268	39,7				
	Modificare	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1;0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Moment inițial	265	27,5	271	25,8				
	Săptămâna 48	265	23,1	271	19,6				
	Modificare	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8;3,6)	0,002*	

IÎ- interval de încredere

DLSM- diferența celor mai mici pătrate

LOCF – Ultima observație efectuată.

Punctaje ADAS-cog: O diferență negativă a DLSM indică o îmbunătățire mai mare la administrarea rivastigmină 13,3 mg/24h comparativ cu rivastigmină 9,5 mg/24 h.

Punctaje ADCS-IADL: O diferență pozitivă a DLSM indică o îmbunătățire mai mare la administrarea rivastigmină 13,3 mg/24h comparativ cu rivastigmină 9,5 mg/24 h.

N este numărul de pacienți cu o evaluare la momentul inițial (ultima evaluare în etapa inițială deschisă) și cu minimum o evaluare după momentul inițial (pentru LOCF).

DLSM, IÎ 95% și valoare p se bazează pe modelul ANCOVA (analiza covarianței) ajustat în funcție de țară și punctajul inițial ADAS-cog.

* p<0,05

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivastigmină la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția rivastigminei din plasturii transdermici cu rivastigmină este lentă. După prima doză, concentrațiile plasmatice detectabile sunt observate după un decalaj de 0,5-1 oră. C_{max} este atinsă după 10-16 ore. După atingerea valorii maxime, concentrațiile plasmatice scad lent de-a lungul intervalului rămas din perioada de aplicare de 24 ore. La doze repetate (precum în starea de echilibru), după ce plasturele transdermic anterior este înlocuit cu unul nou, concentrațiile plasmatice scad inițial lent în medie timp de aproximativ 40 minute, până când absorbția din plasturele transdermic nou aplicat devine mai rapidă decât eliminarea, iar concentrațiile plasmatice încep să crească iar atingând un nou punct maxim după aproximativ 8 ore. La starea de echilibru, concentrațiile minime sunt de aproximativ 50% din concentrațiile maxime, spre deosebire de administrarea orală, în care concentrațiile scad la practic zero între doze. Deși mai puțin pronunțată decât în cazul formei farmaceutice orale, expunerea la rivastigmină (C_{max} și ASC) a crescut mai mult decât proporțional, cu un factor de 2,6 la trecerea de la 4,6 mg/24 ore la 9,5 mg/24 ore, respectiv la 13,3 mg/24h. Indicele de fluctuație (IF), o măsură a diferenței relative dintre concentrația maximă și cea minimă ($(C_{max} - C_{min})/C_{medie}$), a fost de 0,58 pentru plasturii transdermici cu rivastigmină 4,6 mg/24 ore, de 0,77 pentru plasturii transdermici cu rivastigmină 9,5 mg/24 și 0,72 pentru plasturii transdermici cu rivastigmină 13,3 mg/24 h ore, demonstrând astfel o fluctuație mult mai mică între concentrația minimă și cea maximă decât în cazul formulării orale (IF = 3,96 (6 mg/zi) și 4,15 (12 mg/zi)).

Cantitatea de rivastigmină eliberată pe parcursul a 24 ore de către plasturele transdermic (mg/24 ore) nu poate fi direct echivalată cu cantitatea (mg) de rivastigmină conținută de capsulă, în ceea ce privește concentrațiile plasmatice produse într-un interval de 24 ore.

Variabilitatea inter-individuală la doză unică a parametrilor farmacocinetici ai rivastigminei (corelați cu doza/kg) a fost de 43% (C_{max}) și 49% (ASC_{0-24h}) în urma administrării transdermice comparativ cu 74% și, respectiv, 103%, în urma administrării formei orale. Variabilitatea inter-individuală în cadrul unui studiu la starea de echilibru privind demența Alzheimer a fost de maxim 45% (C_{max}) și 43% (ASC_{0-24h}) în urma utilizării plasturei transdermic și de 71% și, respectiv, 73%, în urma administrării formei orale.

S-a observat o relație între expunerea la substanța activă la starea de echilibru (rivastigmină și metabolitul NAP226-90) și greutatea corporală la pacienții cu demență Alzheimer. Față de un pacient cu o greutate de 65 kg, concentrațiile de rivastigmină la starea de echilibru la un pacient cu o greutate de 35 kg vor fi aproape duble, în timp ce pentru un pacient cu o greutate de 100 kg, concentrațiile vor fi aproape la jumătate. Efectul greutății corporale asupra expunerii la substanța activă recomandă acordarea unei atenții speciale pacienților cu o greutate foarte mică în timpul creșterii dozei (vezi pct. 4.4).

Expunerea (ASC_{∞}) la rivastigmină (și metabolitul NAP226-90) a fost maximă atunci când plasturele transdermic s-a aplicat pe partea superioară a spatelui, pe piept sau pe braț și aproximativ cu 20-30% mai scăzută când s-a aplicat pe abdomen sau pe coapsă.

Nu a existat nicio acumulare relevantă de rivastigmină sau metabolit NAP226-90 în plasmă la pacienții cu boala Alzheimer, cu excepția faptului că valorile concentrației plasmatice au fost mai mari în cea de-a doua zi a tratamentului cu plasturi transdermici decât în prima zi.

Distribuție

Rivastigmina se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice (aproximativ 40%). Ea traversează rapid bariera hemato-encefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3,4 ore după îndepărtarea plasturelui transdermic. Eliminarea a fost limitată de rata de absorbție (cinetică flip-flop), ceea ce explică timpul de înjumătățire $t_{1/2}$ mai lung în urma aplicării plasturelui transdermic (3,4 ore) comparativ cu administrarea orală sau intravenoasă (1,4 până la 1,7 ore). Metabolizarea se face în principal prin hidroliză mediată de colinesterază la metabolitul NAP226-90. *In vitro*, acest metabolit prezintă o inhibare minimă a acetilcolinesterazei (<10%). Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro* și la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 litri/oră după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 litri/oră după o doză de 2,7 mg administrată intravenos, ceea ce corespunde unei farmacocinetici neliniare, supra-proportională a rivastigminei datorită saturării eliminării sale.

Raportul ASC_{∞} metabolit-părinte a fost de aproximativ 0,7 în urma aplicării plasturelui transdermic comparativ cu 3,5 în urma administrării orale, indicând că s-a produs o metabolizare mult mai redusă după tratamentul dermic față de cel oral. Mai puțin NAP226-90 este format în urma aplicării plasturelui transdermic, probabil din cauza absenței metabolizării (prim pasaj hepatic) presistemice, spre deosebire de administrarea orală.

Eliminare

Rivastigmina nemetabolizată se găsește în cantități minime în urină; excreția renală a metabolitelor este principala cale de eliminare în urma utilizării plasturilor transdermici. După administrarea orală de ^{14}C -rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (>90%) în 24 ore. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin fecale.

Pacienți vârstnici

Vârsta nu a avut niciun impact asupra expunerii la rivastigmină la pacienții suferind de boala Alzheimer tratați cu plasturi transdermici cu rivastigmină.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii asupra plasturilor transdermici cu rivastigmină în rândul subiecților cu insuficiență hepatică. În urma administrării orale, C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii asupra plasturilor transdermici cu rivastigmină în rândul subiecților cu insuficiență renală. În urma administrării orale, C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost mai mult decât de două ori mai mari la pacienții cu Alzheimer cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC ale rivastigminei la pacienții cu Alzheimer cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate după doze repetate administrate oral și topic la șoarece, șobolan, iepure, câine și porc pitic au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică unui organ. Dozarea orală și topică în studiile la animale a fost limitată din cauza sensibilității modelelor de animale folosite.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția unui test de aberații cromozomiale în limfocite periferice umane la doze care au depășit de 10^4 ori expunerea clinică prevăzută. Testul micronucleilor *in vivo* a fost negativ.

Nu s-au evidențiat semne de carcinogenitate în studiile cu doze orale și topice la șoarece și într-un studiu cu doze orale la șobolan la doza maximă tolerată. Expunerea la rivastigmină și metabolii

acesteia a fost aproximativ echivalentă cu expunerea la om în cazul dozelor cele mai mari de rivastigmină capsule și plasturi transdermici.

La animale, rivastigmina traversează placenta și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina. Nu s-au efectuat studii specifice dermatologice la animale gestante.

Plasturii transdermici cu rivastigmină nu s-au dovedit a fi fototoxici. În alte câteva studii de toxicitate dermatologică, s-a observat un ușor efect iritant pe tegumentul animalelor de laborator, inclusiv al animalelor martor. Acest lucru poate indica un potențial al plasturilor transdermici cu rivastigmină de a determina eriteme cu forme ușoare la pacienți. În urma administrării oculare la iepure, în cadrul studiilor primare privind iritațiile oculare, rivastigmina a determinat înroșirea și edemul conjunctivei, opacități corneene și mioză care au persistat timp de 7 zile. Prin urmare, pacientul/însoțitorul trebuie să evite contactul cu ochii după manipularea plastei (vezi pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat suport:

-Poliester și etil vinil acetat

Matrice adezivă conținând medicamentul:

-Adeziv copolimer acrilic

-Miristat de izopropil

Învelișul de eliberare:

-Poliester

6.2 Incompatibilități

Pentru a preveni interacțiunea cu proprietățile adezive ale plastei transdermice, nu trebuie să se aplice cremă, loțiune sau pudră pe zona de tegument pe care se va aplica medicamentul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri sigilate prin încălzire, din hârtie/aluminiu/copolimer de acrilonitril-metacrilat laminat. Un plic conține un plastru transdermic.

Disponibil în cutii care conțin 7, 30, 60 și 90 de plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Plasturii transdermici utilizați trebuie pliați în două cu partea adezivă spre interior, introduși în plicul original și aruncați în condiții de siguranță, nelăsându-se la vederea și îndemâna copiilor. Orice plasturi transdermici utilizați sau neutilizați trebuie eliminați în conformitate cu cerințele locale sau trebuie returnați la farmacie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

La momentul acordării autorizației de punere pe piață, nu este necesară depunerea de rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament. Deținătorul autorizației de punere pe piață depune însă pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța dacă medicamentul este inclus în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR-ul agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

• Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP se va asigura că, în urma discuțiilor și acordului cu Autoritatea Națională Competentă din fiecare Stat Membru în care este pusă pe piață Rivastigmină 3M Health Care Ltd., la punerea pe piață și după punerea pe piață a plasturelui transdermic, tuturor medicilor care vor prescrie Rivastigmină 3M Health Care Ltd. li se vor furniza pachete informative conținând următoarele elemente:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Card de reamintire pentru pacient

- Instrucțiuni privind punerea la dispoziția pacientului și îngrijitorului a cardurilor de reamintire pentru pacient

Cardul de reamintire pentru pacient trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Îndepărtați plasurele anterior înainte de a aplica UN plasure nou.
- Aplicați doar un plasure pe zi.
- Nu tăiați plasurele în bucăți.
- Presați ferm plasurele la locul de aplicare, pentru cel puțin 30 de secunde, utilizând palma.
- Cum se utilizează un card de reamintire pentru a înregistra aplicarea și îndepărtarea.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE/

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore plasture transdermic
rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un plasture transdermic de 4,15 cm² conține rivastigmină 7,17 mg și eliberează 4,6 mg/24 ore.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: poliester, etil vinil acetat, adeziv copolimer acrilic și mistat de izopropil.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 plasturi transdermici
30 plasturi transdermici
60 plasturi transdermici
90 plasturi transdermici

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare transdermică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore plasture transdermic
rivastigmină
Administrare transdermică.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ; VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 plasture transdermic per plic

6. ALTE INFORMAȚII

A se aplica un plasture pe vi. Îndepărtați plasturele precedent înainte de a aplica UNUL nou.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore plasture transdermic
rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un plasture transdermic de 8,3 cm² conține rivastigmină 14,33 mg și eliberează 9,5 mg/24 ore.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: poliester, etil vinil acetat, adeziv copolimer acrilic și înrăstă de izopropil.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 plasturi transdermice
30 plasturi transdermice
60 plasturi transdermice
90 plasturi transdermice

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare transdermică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore plasture transdermic
rivastigmină
Administrare transdermică.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

1 plasture transdermic per plic.

6. ALTE INFORMAȚII

A se aplica un plasture pe zi. Îndepărtați plasturele precedent înainte de a aplica UNUL nou.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h plasture transdermic
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h plasture transdermic
rivastigmină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rivastigmină 3M Health Care Ltd. și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd.
3. Cum să utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd.
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivastigmină 3M Health Care Ltd.
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rivastigmină 3M Health Care Ltd. și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Rivastigmină 3M Health Care Ltd. este rivastigmina.

Rivastigmina aparține unei clase de substanțe numite inhibitori ai colinesterazei. La pacienții cu demență Alzheimer, anumite celule nervoase mor la nivelul creierului, conducând la niveluri reduse ale neurotransmițătorului acetilcolină (o substanță care permite celulelor nervoase să comunice între ele). Rivastigmina acționează prin blocarea enzimelor care distrug acetilcolina: acetilcolinesterază și butirilcolinesterază. Blocând aceste enzime, Rivastigmină 3M Health Care Ltd. permite nivelurilor acetilcolinei să crească la nivelul creierului, contribuind la reducerea simptomelor bolii Alzheimer.

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu demență Alzheimer ușoară până la moderat severă, o boală progresivă a creierului, care afectează treptat memoria, capacitatea intelectuală și comportamentul.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

Nu utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

- dacă sunteți alergic la rivastigmină sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la un tip asemănător de medicament (derivați de carbamat).
- dacă prezentați o reacție la nivelul pielii care se extinde dincolo de dimensiunea plasturelui, dacă prezentați o reacție adversă locală mai intensă (cum sunt vezicule, inflamare a pielii care se agravează, umflare) și dacă situația nu se ameliorează în 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui transdermic.

Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră și nu aplicați Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd., adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți, sau ați avut vreodată, ritm neregulat al inimii.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, ulcer gastric activ.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, dificultăți la urinare.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, crize convulsive.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, astm bronșic sau o boală respiratorie severă.
- dacă aveți tremor.
- dacă aveți o greutate corporală redusă.
- dacă aveți reacții gastro-intestinale cum sunt senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături) și diaree. Este posibil să vă deshidratați (să pierdeți prea multe lichide) dacă vărsăturile sau diareea sunt prelungite.
- dacă aveți insuficiență hepatică.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă monitorizeze mai îndeaproape în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă nu ați aplicat un plastru de mai multe zile, nu-l aplicați pe următorul înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.

Utilizarea la copii și adolescenți

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul bolii Alzheimer.

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Rivastigmină 3M Health Care Ltd. poate interacționa cu medicamentele anticolinergice dintre care unele sunt medicamente utilizate pentru ameliorarea spasmelor sau a crampelor abdominale (de exemplu diciclomina), în tratamentul bolii Parkinson (de exemplu amantadină) sau în prevenirea răului de mișcare (de exemplu difenhidramină, scopolamină sau meclizină).

Dacă trebuie să efectuați o intervenție chirurgicală în timpul utilizării Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici, spuneți medicului dumneavoastră că utilizați acești plasturi deoarece ei pot crește efectele unor relaxante musculare în timpul anesteziei.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, beneficiile utilizării Rivastigmină 3M Health Care Ltd. trebuie evaluate în raport cu posibilele efecte asupra copilului dumneavoastră nenăscut. Rivastigmină 3M Health Care Ltd. nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță. Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasturi transdermici poate determina leșin sau stare de confuzie severă. Dacă aveți senzație de leșin sau vă simțiți confuz, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu efectuați orice alte sarcini care necesită atenția dumneavoastră.

3. Cum să utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

IMPORTANT:

- **Scoateți plasturele anterior înainte de a aplica UNUL nou.**
- **Aplicați un singur plasture pe zi.**
- **Nu tăiați plasturele în bucăți.**
- **Apăsați plasturele bine cu palma timp de cel puțin 30 de secunde.**

Cum să începeți tratamentul

Medicul dumneavoastră vă va spune care plasture transdermic Rivastigmină 3M Health Care Ltd. este cel mai indicat pentru dumneavoastră.

- Tratamentul începe de obicei cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 ore.
- Doza zilnică obișnuită recomandată este Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 ore. Dacă aceasta este bine tolerată, medicul curant poate lua în considerare creșterea dozei la 13,3 mg/24 h (această concentrație mare nu este disponibilă momentan de la 3M Health Care Ltd., însă poate fi disponibilă de la alt deținător de autorizație de punere pe piață).
- Aplicați numai un singur plasture transdermic Rivastigmină 3M Health Care Ltd. odată și înlocuiți-l cu unul nou după 24 ore.

În cursul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza în funcție de necesitățile dumneavoastră individuale.

Dacă nu ați aplicat un plasture de trei zile, nu-l aplicați pe următorul înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră. Tratamentul cu plasture transdermic poate fi reluat la aceeași doză dacă tratamentul nu este întrerupt mai mult de trei zile. În caz contrar, medicul dumneavoastră va reîncepe tratamentul cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

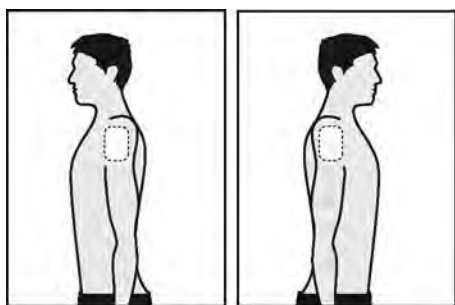
Rivastigmină 3M Health Care Ltd. poate fi utilizat cu alimente, băuturi și alcool.

Unde să aplicați Rivastigmină 3M Health Care Ltd. plasture transdermic

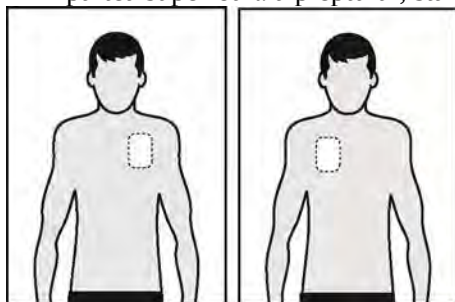
- Înainte de a aplica un plasture, asigurați-vă că pielea dumneavoastră este curată, uscată, fără păr, nu prezintă urme de pudră, ulei, cremă hidratantă sau loțiune care ar putea împiedica lipirea corectă a plasturelui pe piele, nu prezintă tăieturi, erupție cutanată tranzitorie și/sau iritații.
- **Îndepărtați cu atenție orice plasture existent înainte de a aplica un plasture nou.** Mai mulți plasturi aplicați pe corpul dumneavoastră v-ar putea expune la o cantitate excesivă din acest medicament care ar putea fi potențial periculoasă.
- Aplicați **UN** plasture pe zi, **NUMAI ÎNTR-UNUL** din locurile posibile, conform diagramelor următoare:

La fiecare 24 de ore, scoateți plasturele anterior înainte de a-l aplica pe cel NOU numai într-unul din următoarele locuri posibile.

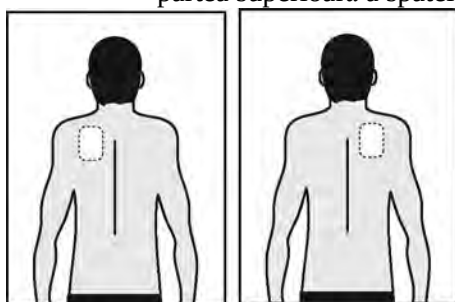
- brațul stâng **sau** brațul drept



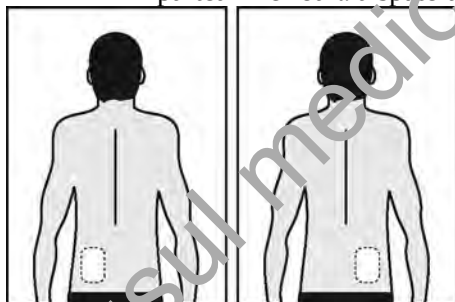
- partea superioară a pieptului, stânga **sau** dreapta (**evitați aplicarea pe mamelon**)



- partea superioară a spatelui, stânga **sau** dreapta



- partea inferioară a spatelui, stânga **sau** dreapta



Când schimbați plasurele, trebuie să scoateți plasurele din ziua anterioară înainte să aplicați de fiecare dată unul nou pe o altă porțiune de piele (de exemplu pe partea dreaptă a corpului într-o zi, apoi pe partea stângă în ziua următoare, și pe partea superioară a corpului într-o zi, apoi pe partea inferioară a corpului în ziua următoare). Nu aplicați un nou plasure pe aceeași porțiune de piele de două ori în decurs de 14 zile.

Cum să aplicați plasurele dumneavoastră transdermic Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

Plasturii Rivastigmină 3M Health Care Ltd. sunt plasturi din plastic transparent până la translucid care se lipește pe piele. Fiecare plasure este sigilat într-un plic care îl protejează până când sunteți gata să îl aplicați. Nu deschideți plicul sau nu scoateți un plasure decât exact înainte de a-l aplica.

Scoateți cu atenție plasturele existent înainte de a-l aplica pe cel nou.

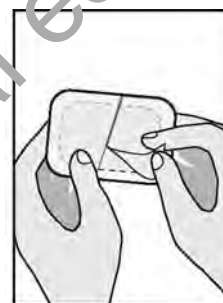


Pacienții care încep tratamentul pentru prima dată și pacienții care reîncep administrarea Rivastigmină 3M Health Care Ltd. după întreruperea tratamentului: vă rugăm să începeți cu ilustrația a doua.

- Fiecare plasture este sigilat în propriul plic protector. Trebuie să deschideți plicul doar când sunteți gata să aplicați plasturele. Rupeți plicul de-a lungul liniei punctate și scoateți plasturele din plic. Plicul poate fi rupt în două locuri.



- Un înveliș protector acoperă partea adezivă a plasturelui. Dezlipiți jumătate din învelișul protector și nu atingeți partea adezivă a plasturelui cu degetele.



- Aplicați partea adezivă a plasturelui pe partea superioară sau inferioară a spatelui, pe braț sau pe piept și apoi dezlipiți cea de-a doua jumătate a învelișului protector.



- Apoi apăsați cu putere plasturele în locul respectiv cu mâna, timp de cel puțin 30 de secunde, cu ajutorul palmei, pentru a vă asigura că marginile sunt bine lipite.



Dacă acest lucru vă ajută, puteți scrie, de exemplu ziua din săptămână, pe plasture cu un pix subțire.

Plasturele trebuie purtat în mod continuu până în momentul înlocuirii acestuia cu unul nou. Puteți experimenta diferite locații atunci când aplicați un nou plasture, pentru a le găsi pe cele care sunt cele mai convenabile pentru dumneavoastră și în locurile în care îmbrăcămintea nu se freacă de plasture.

Cum să îndepărtați plasturele dumneavoastră transdermic Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

Trageți ușor de o margine a plasturelui pentru a-l dezlipi ușor de pe piele. Dacă pe piele vă rămân resturi de adeziv, spălați ușor zona cu apă caldă și săpun moale sau utilizați ulei pentru copii pentru a îndepărta urmele. Nu trebuie utilizate alcool sau alte lichide dizolvante (dizolvant pentru oală sau alți solvenți).

Trebuie să vă spălați mâinile cu apă și săpun după îndepărtarea plasturelui. În cazul contactului cu ochii sau dacă ochii se înroșesc după manipularea plasturelui, clătiți-vă ochii imediat cu apă din abundență și căutați asistență medicală dacă simptomele nu dispar.

Puteți purta plasturele dumneavoastră transdermic Rivastigmină 3M Health Care Ltd. când faceți baie, când înotați sau stați la soare?

- Îmbăierea, înotul sau dușul nu ar trebui să afecteze plasturele. Asigurați-vă că plasturele nu se desprinde în timpul acestor activități.
- Nu expuneți plasturele la surse de căldură externe (de exemplu lumină solară excesivă, saune, solariu) pentru perioade lungi de timp.

Ce trebuie făcut dacă se desprinde un plasture

Dacă un plasture se desprinde, aplicați unul nou pentru restul zilei, apoi înlocuiți-l la ora obișnuită în ziua următoare.

Când și cât timp trebuie să se aplice plasturele dumneavoastră transdermic Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

- Pentru a beneficia de tratament, trebuie să aplicați câte un nou plasture în fiecare zi, preferabil în același moment al zilei.
- Aplicați numai câte un plasture Rivastigmină 3M Health Care Ltd. odată și înlocuiți-l cu unul nou la 24 de ore.

Dacă utilizați mai mult Rivastigmină 3M Health Care Ltd. decât trebuie

Dacă aplicați accidental mai mult de un plasture, îndepărtați toți plasturii de pe piele, apoi informați-vă medicul că ați aplicat din greșeală mai multe plasturi. Este posibil să aveți nevoie de îngrijire medicală. Unele persoane care au utilizat din greșeală mai mult decât trebuie Rivastigmină 3M Health Care Ltd. au prezentat greață, vărsături, diaree, tensiune arterială ridicată și halucinații. De asemenea, pot apare frecvență a inimii scăzută și leșin.

Dacă uitați să utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

În cazul în care constatați că ați uitat să aplicați un plasture, aplicați imediat unul. Puteți aplica următorul plasture la ora obișnuită în ziua următoare. Nu aplicați doi plasturi pentru a-l compensa pe cel uitat.

Dacă încetați să utilizați Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă întrerupeți utilizarea plasturelui.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să prezentați mai frecvent reacții adverse când începeți să utilizați medicamentul sau când creșteți doza. De regulă, reacțiile adverse vor dispărea lent pe măsură ce organismul dumneavoastră se obișnuiește cu medicamentul.

Scoateți plasturele și informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse care ar putea deveni grave:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Pierderea apetitului alimentar
- Amețeli
- Stare de agitație și somnolență
- Incontinență urinară (incapacitatea de a reține urina în mod adecvat)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Probleme cu ritmul inimii, cum ar fi ritm prea lent
- Vederea unor lucruri care nu există (halucinații)
- Ulcer la nivelul stomacului
- Deshidratare (pierderea prea multor lichide)
- Hiperactivitate (nivel crescut de activitate, stare de neliniște)
- Agresivitate

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Căderi

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Rigiditatea brațelor sau picioarelor
- Tremor al mâinilor

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacție alergică la locul de aplicare a plasturelui, cum sunt vezicule sau inflamația pielii
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt tremor, rigiditate și mers dificil cu pași mici
- Inflamația pancreasului - semnele includ durere severă în partea superioară a abdomenului, asociată adesea cu senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- Ritm rapid sau neregulat al inimii
- Tensiune arterială mare
- Crize (atacuri) convulsive
- Afecțiuni ale ficatului (îngălbenirea pielii, a albului ochilor, urină de culoare anormal de închisă sau greață inexplicabilă, vărsături, oboseală și lipsa poftei de mâncare)
- Modificări ale analizelor care arată cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră
- Stare de neliniște

Scoateți plasturele și informați-l pe medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate cu Rivastigmină 3M Health Care Ltd. capsule sau soluție orală și care pot apărea și la aplicarea plasturelui:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Prea multă salivă
- Lipsa poftei de mâncare
- Stare de neliniște
- Stare generală de rău
- Tremor sau stare de confuzie

- Transpirație accentuată

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Ritm al inimii neregulat (de exemplu ritm al inimii rapid)
- Dificultate în a dormi
- Căderi accidentale

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Crize (atacuri) convulsive
- Ulcer la nivelul intestinului
- Durere în piept – aceasta poate fi cauzată de un spasm al inimii

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Tensiune arterială mare
- Inflamația pancreasului – semnele includ durere severă în partea superioară a abdomenului, asociată adesea cu senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- Sângerări gastro-intestinale - sânge în scaun sau vărsături cu sânge
- Vederea unor lucruri care nu există (halucinații)
- Unele persoane care au avut vărsături severe și au suferit o ruptură a țesutului care unește gura și stomacul (esofag)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse prin intermediul sistemului național de raportare descris în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

- Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați niciun plasture deteriorat sau care prezintă semne de deschidere anterioară.
- După îndepărtarea unui plasture, îndoiți-l cu părțile lipicioase în interior și apăsați. Puneți plasturele folosite în plic și aruncați-l astfel încât să nu fie la îndemâna copiilor. Nu vă atingeți ochii cu degetele și spălați-vă mâinile cu apă și săpun după ce ați scos plasturele. În cazul în care comunitatea dumneavoastră arde deșeurile menajere, puteți să aruncați plasturele odată cu deșeurile menajere. În caz contrar, returnați plasturii la farmacie, preferabil, în ambalajul original.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului înconjurător.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rivastigmină 3M Health Care Ltd.

- Substanța activă este rivastigmina.
 - Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h plasturi transdermici: Fiecare plasture eliberează rivastigmină 4,6 mg în 24 ore, are 4,15 cm² și conține rivastigmină 7,17 mg.

- Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h plasturi transdermice: Fiecare platură eliberează rivastigmină 9,5 mg în 24 ore, are 8,3 cm² și conține rivastigmină 14,33 mg.
- Celelalte componente sunt poliester, etil vinil acetat, adeziv copolimer acrilic și miristat de izopropil.

Cum arată Rivastigmină 3M Health Care Ltd. și conținutul ambalajului

Plasturii transdermici sunt de formă dreptunghiulară cu colțuri rotunjite, de aproximativ 2,5 cm pe 1,8 cm (Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h platură transdermic) sau 3,5 cm pe 2,6 cm (Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h platură transdermic).

Fiecare platură este alcătuit din trei straturi: un strat de suport, un strat adeziv conținând medicamentul și o folie transparentă, de eliberare. Stratul de suport este transparent până la transparență și marcat cu "R5" (Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h platură transdermic) sau "R10" (Rivastigmină 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h platură transdermic).

Un platură transdermic este sigilat într-un plic. Plasturii sunt disponibili în cutii cu 1, 30, 60 și 90 de platuri. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului:

<http://www.ema.europa.eu>.