

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá transdermálna náplast' uvoľní 4,6 mg rivastigmínu za 24 hodín. Každá transdermálna náplast' veľkosti 4,15 cm² obsahuje 7,17 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'

Obdĺžnikové náplasti veľkosti približne 2,5 cm krát 1,8 cm s oblými rohmi. Každá náplast' pozostáva z kombinácie odnímateľnej, transparentnej, oddeliteľnej uvoľňujúcej vrstvy, funkčnej vrstvy obsahujúcej liek v adhezívnom matrixe (drug-in-adhesive, DIA) a ochrannnej krycej vrstvy. Krycia vrstva je transparentná až priesvitná s označením „R5“ v opakujúcich sa vzoroch.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa musí stanoviť v súlade s platnými smernicami. Podobne, ako akákoľvek liečba začínajúca u pacientov s demenciou, liečba rivastigmínom sa musí začať len vtedy, ak je prítomný opatrovatel', ktorý bude liečbu pravidelne podávať a sledovať.

Dávkovanie

Transdermálne náplasti	Rýchlosť uvoľňovania rivastigmínu <i>in vivo</i> za 24 h
Rivastigmín 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmín 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmín 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

* Registrácia pre Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h v súčasnosti nie je dostupná, táto sila však môže byť dostupná od iných držiteľov rozhodnutia o registrácii.

Začiatková dávka

Liečba sa začína 4,6 mg/24 h.

Udržiavacia dávka

Po najmenej štyroch týždňoch liečby a ak sa podľa názoru ošetrojúceho lekára dobre znáša, dávka 4,6 mg/24 h sa má zvýšiť na 9,5 mg/24 h, čo je odporúčaná účinná denná dávka, s ktorou sa má pokračovať tak dlho, pokiaľ sa u pacienta prejavuje jej terapeutický prínos.

Zvyšovanie dávky

9,5 mg/24 h je odporúčaná denná účinná dávka, s ktorou sa má pokračovať tak dlho, pokiaľ sa u pacienta prejavuje jej terapeutický prínos. Ak sa dobre znáša a až po najmenej šiestich mesiacoch liečby dávkou 9,5 mg/24 h môže ošetrojúci lekár zvážiť zvýšenie dávky na 13,3 mg/24 h u pacientov, u ktorých sa preukázalo významné zhoršenie kognitívnych funkcií (napr. pokles MMSE) a/alebo funkčné zhoršenie (podľa hodnotenia lekára) počas používania odporúčanej dennej účinnej dávky 9,5 mg/24 h (pozri časť 5.1).

Klinický prínos rivastigminu sa má pravidelne prehodnocovať. Ukončenie liečby sa má zvážiť vtedy, keď pri optimálnej dávke už nie sú prítomné dôkazy terapeutického účinku.

Liečba sa má dočasne prerušiť, keď sa pozorujú gastrointestinálne nežiaduce reakcie, až kým tieto nežiaduce reakcie nezmiznú. Liečba transdermálnymi náplastami sa môže opäť začať rovnakou dávkou, pokiaľ sa liečba neprerušila na viac ako 3 dni. Inak sa liečba má znovu začať 4,6 mg/24 h.

Prechod z kapsúl alebo perorálneho roztoku na transdermálne náplasti

Vzhľadom na porovnateľnú expozíciu pri perorálnej a transdermálnej podávaní rivastigminu (pozri časť 5.2) možno pacientov liečených kapsulami alebo perorálnym roztokom previesť na transdermálne náplasti Rivastigminu 3M Health Care Ltd. nasledovne:

- Pacienta, ktorý perorálne dostáva dávku rivastigminu 3 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacienta, ktorý perorálne dostáva dávku rivastigminu 6 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacienta, ktorý trvale perorálne dostáva dobre znášanú dávku rivastigminu 9 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h. Ak sa perorálna dávka rivastigminu 9 mg/deň nepodávala trvale a nie je dobre znášaná, odporúča sa prejsť na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacienta, ktorý perorálne dostáva dávku rivastigminu 12 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h.

Po prechode na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h, pokiaľ sú dobre znášané po najmenej štyroch týždňoch liečby, sa dávka 4,6 mg/24 h má zvýšiť na 9,5 mg/24 h, čo je odporúčaná účinná dávka.

Odporúča sa použiť prvú transdermálnu náplasť na nasledujúci deň po poslednom perorálnom podaní.

Osobitné skupiny pacientov

- **Pediatrická populácia:** Použitie Rivastigminu 3M Health Care Ltd. sa netýka pediatrickej populácie v liečbe Alzheimerovej demencie.
- **Pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg:** u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa má postupovať zvlášť opatrne pri titrovaní nad odporúčanou účinnou dávkou 9,5 mg/24 h (pozri časť 4.4). Môže sa u nich vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.
- **Porucha funkcie pečene:** Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií, ako sa pozorovalo pri perorálnych liekových formách, sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali (pozri časti 4.4 a 5.2).
- **Porucha funkcie obličiek:** Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií, ako sa pozorovalo pri perorálnych liekových formách, sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2).

Spôsob podávania

Transdermálne náplasti sa majú aplikovať raz denne na čistú, suchú, neochlpenú, neporušenú zdravú kožu v hornej alebo dolnej časti chrbta, hornej časti ramena alebo hrudníka, v mieste, kde nedochádza

k treniu o priliehavý odev. Neodporúča sa aplikovať transdermálnu náplast' na stehno alebo brucho pre zníženú biologickú dostupnosť rivastigmínu, ktorá sa pozorovala po aplikovaní transdermálnej náplasti na tieto časti tela.

Transdermálna náplast' sa nemá aplikovať na červenú, podráždenú alebo poranenú kožu. Je potrebné vyhnúť sa opakovanej aplikácii na to isté miesto na koži počas 14 dní, aby sa minimalizovalo prípadné riziko podráždenia kože.

Pacienti a opatrovatelia majú byť poučení o dôležitých pokynoch na použitie:

- Náplast' z predošlého dňa sa každý deň musí odstrániť pred nalepením novej náplasti (pozri časť 4.9).
- Náplast' sa má vymeniť za novú po 24 hodinách. Nalepená má byť vždy len jedna náplast' (pozri časť 4.9).
- Náplast' sa má pevne pritláčať dlaňou najmenej 30 sekúnd, až kým jej okraje dobre prilnú.
- Ak náplast' odpadne, má sa nalepiť nová náplast' na zvyšok dňa, potom sa má vymeniť vo zvyčajnom čase na ďalší deň.
- Náplast' možno používať v bežných situáciách vrátane kúpeľa a v horúcom počasi.
- Náplast' nemá byť dlhodobo vystavená akýmkoľvek zdrojom vonkajšieho tepla (napr. silnému slnečnému svetlu, saunám, soláriu).
- Náplast' sa nemá rozstrihať na kusy.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo rivastigmín, na iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Reakcie v mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach, najmä pri zmenách dávky. Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opäť začať 4,6 mg/24 h.

Nesprávne použitie lieku a chyby pri podávaní spôsobujúce predávkovanie

Nesprávne použitie lieku a chyby pri podávaní transdermálnej náplasti rivastigmínu mali za následok závažné nežiaduce reakcie, niektoré prípady si vyžiadali hospitalizáciu a zriedka viedli k úmrtiu (pozri časť 4.9). Vo väčšine prípadov nesprávneho použitia lieku a chýb pri podávaní sa neodstránila stará transdermálna náplast', keď sa nalepila nová náplast' a súčasne sa použili viaceré náplasti. Pacienti a ich opatrovatelia musia byť poučení o dôležitých pokynoch na použitie transdermálnej náplasti Rivastigminu 3M Health Care Ltd. (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne poruchy

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s prejavmi a príznakmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

Pokles telesnej hmotnosti

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť počas používania inhibítorov cholinesterázy vrátane rivastigmínu. Počas liečby transdermálnymi náplast'ami Rivastigminu 3M Health Care Ltd. sa má sledovať hmotnosť pacienta.

Ďalšie nežiaduce reakcie

Pri predpisovaní transdermálnych náplastí Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je potrebná opatrnosť:

- u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8)
- u pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam, pretože rivastigmin môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny (pozri časť 4.8);
- u pacientov s predispozíciou k retencii moču a záchvatom kŕčov, pretože cholínomimetiká môžu vyvolať alebo exacerbovať tieto ochorenia;
- u pacientov, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Kožné reakcie v mieste aplikácie

V mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, ktorých intenzita je zvyčajne slabá až stredne silná. Pacientov a opatrovateľov je potrebné patrične poučiť.

Tieto reakcie samé osebe nepokazujú na senzibilizáciu. Avšak použitie náplasti s rivastigmínom môže mať za následok alergickú kontaktnú dermatitídu.

Podozrenie na alergickú kontaktnú dermatitídu nastane, ak sa reakcie v mieste aplikácie rozšíria mimo plochy pod náplastou, ak sa preukáže intenzívnejšia lokálna reakcia (napr. zväčšujúci sa erytém, edém, papuly, vezikuly) a ak sa symptómy významne nezmiernia do 48 hodín od odstránenia náplasti. V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú reakcie v mieste aplikácie poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu vyvolanú náplastou s rivastigmínom a ktorí naďalej potrebujú liečbu rivastigmínom, majú prejsť na perorálne podávaný rivastigmin až po negatívnom testovaní na alergiu a pod dôsledným dohľadom lekára. Je možné, že niektorí pacienti senzibilizovaní proti rivastigmínu použitím náplasti s rivastigmínom nebudú môcť používať rivastigmin v žiadnej liekovej forme.

Po uvedení na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia o pacientoch s diseminovanými kožnými reakciami z precitlivenosti pri podávaní rivastigmínu bez ohľadu na cestu podania (perorálne, transdermálne). V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Ďalšie upozornenia a opatrenia

Rivastigmin môže exacerbovať alebo vyvolať extrapyramídové symptómy.

Po manipulácii s transdermálnymi náplastami Rivastigminu 3M Health Care Ltd. je potrebné vyhnúť sa kontaktu s očami (pozri časť 5.3). Po odstránení náplasti sa ruky majú umyť mydlom a vodou. Pri kontakte s očami alebo pri sčervnení očí po manipulácii s náplastou si oči okamžite vypláchnite veľkým množstvom vody a ak symptómy neustúpia, poraďte sa s lekárom.

Osobitné skupiny pacientov:

- U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie (pozri časť 4.2). Opatrne titrujte a sledujte týchto pacientov pre nežiaduce reakcie (napr. silnú nauzeu alebo vracanie) a zvážte zníženie udržiavacej dávky na transdermálnu náplast 4,6 mg/24 h, ak vzniknú takéto nežiaduce reakcie.
- Porucha funkcie pečene: U pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). U týchto pacientov zvážte použitie transdermálnej náplasti 4,6 mg/24 h ako začiatkovej aj **maximálnej** dávky.
- Porucha funkcie obličiek: U pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). U týchto pacientov zvážte použitie transdermálnej náplasti 4,6 mg/24 h ako začiatkovej aj **maximálnej** dávky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa osobitné interakčné štúdie s transdermálnymi náplastami Rivastigminu 3M Health Care Ltd..

Rivastigmín, ako inhibítor cholinesterázy, môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií succinylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvážiť prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky sa rivastigmín nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami a môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi perorálne podaným rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Perorálne podanie rivastigmínu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a perorálnom podaní rivastigmínu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Súčasné podávanie rivastigmínu s bežne predpisovanými liekmi, napr. antacidami, antiemetikami, antidiabetikami, centrálné účinkujúcimi antihypertenzívami, betablokátormi, blokátormi kalciových kanálov, látkami s inotropným účinkom, liekmi na liečbu angíny pectoris, nesteroidovými protizápalovými liekmi, estrogénmi, analgetikami, benzodiazepínmi a antihistaminikami, sa nespájalo so zmenou kinetiky rivastigmínu alebo zvýšeným rizikom klinicky významných nepriaznivých účinkov.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigmínu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmín môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigmínu. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmín sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

U zvierat sa rivastigmín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmín vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

Fertilita

Nepozorovali sa účinky na fertilitu a embryofetálny vývoj u potkanov a králikov, s výnimkou dávok toxických pre matky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmín môže vyvolať synkopu alebo delírium. V dôsledku toho má rivastigmín malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigmínom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Kožné reakcie v mieste aplikácie (obvykle ľahký až stredne ťažký erytém v mieste aplikácie) sú najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri použití transdermálnej náplasti rivastigmínu. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú gastrointestinálnej povahy vrátane nauzey a vracania.

Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u 854 pacientov s Alzheimerovou demenciou v randomizovaných, dvojito slepých klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom a placebom, ktorí boli liečení transdermálnymi náplastami rivastigmínu počas 24-48 týždňov a z údajov po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	
Časté	Infekcie močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia, znížená chuť do jedenia
Menej časté	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Úzkosť, depresia, delírium, agitovanosť
Menej časté	Agresivita
Neznáme	Halucinácie, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, synkopa, závraty
Menej časté	Psychomotorická hyperaktivita
Veľmi zriedkavé	Extrapiramídové symptómy
Neznáme	Zhoršenie Parkinsonovej choroby, záchvaty kŕčov
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Bradykardia
Neznáme	Átrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsiení, tachykardia, syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev	
Neznáme	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha
Menej časté	Vredy žalúdka
Neznáme	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Hepatitída, zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Exantém
Neznáme	Pruritus, erytém, urtikária, pľuzgiere, alergická dermatitída, diseminované kožné reakcie z precitlivenosti
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Kožné reakcie v mieste aplikácie (napr. erytém v mieste aplikácie, pruritus v mieste aplikácie, edém v mieste aplikácie, dermatitída v mieste aplikácie, podráždenie v mieste aplikácie), astenické stavy (napr. únava, asténia), pyrexia, pokles telesnej hmotnosti
Zriedkavé	Pády

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Keď sa vo vyššie uvedenom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom použili vyššie dávky ako 13,3 mg/24 h, nespavosť a zlyhanie srdca sa pozorovali častejšie ako pri 13,3 mg/24 h alebo placebe, čo naznačuje súvislosť účinkov s dávkou. Tieto udalosti sa však nevyskytovali častejšie pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 13,3 mg/24 h ako pri placebe.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali len pri kapsulách a perorálnom roztoku rivastigmínu a nie

v klinických skúšaníach s transdermálnymi náplastami rivastigmínu: somnolencia, celková nevoľnosť, tremor, zmätenosť, zvýšené potenie (časté); vredy dvanástnika, angína pectoris (zriedkavé); gastrointestinálne krvácanie (veľmi zriedkavé); a niekoľko prípadov silného vracania sa spájalo s ruptúrami ezofágu (neznáme).

Podráždenie kože

V dvojito slepom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa kožné reakcie merali pri každej návšteve pomocou škály hodnotenia podráždenia kože, ktorou sa hodnotil stupeň erytému, edému, šupinatosti, fisúr, pruritu a bolesti/pocitu pichania/pálenia v mieste aplikácie. Najčastejším pozorovaným prejavom bol erytém, ktorý zmizol u veľkej väčšiny pacientov počas 24 hodín. V dvojito slepom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov boli najčastejšie pozorovanými prejavmi (škála hodnotenia podráždenia kože) pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 9,5 mg/24 h veľmi slabý (21,8%), mierny (12,5%), alebo stredne silný (6,5%) erytém, alebo veľmi slabý (11,9%), mierny (7,3%), alebo stredne silný (5,0%) pruritus. Najčastejšie pozorovanými závažnými prejavmi pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 9,5 mg/24 h boli pruritus (1,7%) a erytém (1,1%). Väčšina kožných reakcií bola obmedzená na miesto aplikácie a mala za následok ukončenie účasti len u 2,4% pacientov v skupine liečby transdermálnymi náplastami rivastigmínu 9,5 mg/24 h.

V klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom trvajúcom 48 týždňov sa zaznamenávali prípady podráždenia kože ako nežiaduce reakcie hlásené pacientom alebo opatrovateľom. Najčastejšie hlásené udalosti podráždenia kože počas prvých 24 týždňov dvojito slepeho obdobia pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 13,3 mg/24 h a transdermálnych náplastiach 9,5 mg/24 h boli erytém v mieste aplikácie (5,7% oproti 4,6%) a pruritus v mieste aplikácie (3,6% oproti 2,8%). Percentuálne podiely časom (>24 týždňov) klesali v skupinách liečby transdermálnymi náplastami rivastigmínu 13,3 mg/24 h aj transdermálnymi náplastami rivastigmínu 9,5 mg/24 h: erytém v mieste aplikácie (0,8% oproti 1,6%) a pruritus v mieste aplikácie (0,4% oproti 1,2%). Pruritus v mieste aplikácie mal za následok ukončenie liečby u 1,1% pacientov v každej skupine liečby počas celej 48-týždňovej fázy dvojito slepej liečby. Intenzita reakcií v mieste aplikácie bola väčšinou slabá až stredne silná a vyhodnotila sa ako závažná u menej ako 2% pacientov.

Nie je možné priamo porovnať výskyt udalostí podráždenia kože hlásených v každom z týchto klinických skúšaní pre rozdielnosť použitých metód zberu údajov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Väčšina prípadov náhodného predávkovania perorálne podaného rivastigmínu nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom. Ak sa príznaky vyskytli, zahŕňali nauzeu, vracanie a hnačku, hypertenziu alebo halucinácie. Vzhľadom na známy vagotonický účinok inhibítorov cholinesterázy na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť aj bradykardia a/alebo synkopa. V jednom prípade došlo k požitiu 46 mg rivastigmínu; po konzervatívnej liečbe sa pacient úplne zotavil v priebehu 24 hodín. Predávkovanie transdermálnou náplastou rivastigmínu následkom nesprávneho použitia/chybného dávkovania (súčasná aplikácia viacerých náplastí) bolo hlásené počas používania po uvedení na trh. Typické prejavy zaznamenané v týchto prípadoch a pozorované v prípadoch predávkovania perorálnymi liekovými formami rivastigmínu sú podobné.

Liečba

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 3,4 hodiny a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania ihneď odstrániť všetky

transdermálne náplasti rivastigmínu a neaplikovať ďalšiu transdermálnu náplasť počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatočná dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojenej s Alzheimerovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40%. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE v CSF perorálne podaným rivastigmínom závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených perorálne podaným rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť transdermálnych náplastí rivastigmínu u pacientov s Alzheimerovou demenciou sa preukázala v základnom dvojito slepom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a v jeho otvorenej extenzii a v dvojito slepom klinickom skúšaní kontrolovanom komparátorom trvajúcim 48 týždňov.

Klinické skúšanie kontrolované placebom trvajúce 24 týždňov

Pacienti, ktorí sa zúčastnili na klinickom skúšaní kontrolovanom placebom, mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10-20. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 24 týždňov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami). Výsledky troch spôsobov hodnotenia po 24 týždňoch sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2

	Rivastigmín transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmín kapsuly 12 mg/deň N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populácia			
ADAS-Cog			

Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	(n=248) 27,0 $\pm$ 10,3	(n=253) 27,9 $\pm$ 9,4	(n=281) 28,6 $\pm$ 9,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	-0,6 $\pm$ 6,4	-0,6 $\pm$ 6,2	1,0 $\pm$ 6,8
Hodnota p oproti placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Priemerné skóre $\pm$ SD	(n=248) 3,9 $\pm$ 1,20	(n=253) 3,9 $\pm$ 1,25	(n=278) 4,2 $\pm$ 1,26
Hodnota p oproti placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	(n=247) 50,1 $\pm$ 16,3	(n=254) 49,3 $\pm$ 15,8	(n=281) 49,2 $\pm$ 16,0
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	-0,1 $\pm$ 9,1	-0,5 $\pm$ 9,5	-2,3 $\pm$ 9,4
Hodnota p oproti placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p $\leq$ 0,05 oproti placebo

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ako kovarianciou. Negatívne zmeny ADAS-Cog poukazujú na zlepšenie. Pozitívne zmeny ADCS-ADL poukazujú na zlepšenie.

² Na základe testu CMH (van Elterenovho testu) s blokovaním krajiny. Skóre ADCS-CGIC $\leq$ 4 poukazujú na zlepšenie.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou z klinického skúšania kontrolovaného placebo trvajúceho 24 týždňov sú uvedené v tabuľke 3. Klinicky významné zlepšenie sa a priori definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, žiadne zhoršenie ADCS-CGIC a žiadne zhoršenie ADCS-ADL.

Tabuľka 3

	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)		
	Rivastigmín transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmín kapsuly 12 mg/deň N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populácia			
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body bez zhoršenia ADCS-CGIC a ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Hodnota p oproti placebo	0,037*	0,004*	

*p $\leq$ 0,05 oproti placebo

Ako naznačilo kompartmentové modelovanie, pri transdermálnych náplastiach 9,5 mg/24 h sa preukázala podobná expozícia, aká sa dosiahla perorálnou dávkou 12 mg/deň.

Klinické skúšanie kontrolované účinným komparátorom trvajúce 48 týždňov

Pacienti, ktorí sa zúčastnili na klinickom skúšaní kontrolovanom účinným komparátorom, mali začiatkové východiskové skóre MMSE10-24. Klinické skúšanie bolo určené na porovnanie účinnosti transdermálnej náplasti 13,3 mg/24 h oproti transdermálnej náplasti 9,5 mg/24 h počas 48-týždňovej fázy dvojito slepej liečby u pacientov s Alzheimerovou chorobou, u ktorých sa preukázalo funkčné a kognitívne zhoršenie po 24-48 týždňoch začiatkovej fázy otvorenej liečby transdermálnymi náplastami pri udržiavacej dávke 9,5 mg/24 h. Funkčné zhoršenie stanovil skúšajúci lekár a zhoršenie kognitívnych funkcií bolo definované ako pokles skóre MMSE $\geq$ 2 body oproti predchádzajúcej

návšteve alebo pokles ≥ 3 body oproti východiskovej hodnote. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone) a ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living), čo je hodnotenie praktických činností, ku ktorým patrí spravovanie financií, príprava jedla, nakupovanie, schopnosť orientovať sa v prostredí, schopnosť byť ponechaný bez dohľadu. Výsledky oboch spôsobov hodnotenia počas 48 týždňov sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4

Populácia/Návšteva		Rivastigmín 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmín 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmín 3,3 mg/24 h		Rivastigmín n 9,5 mg/24 h	
		n	Prie- mer	n	Prie- mer	DLS M	IS 95%	Hodnota p	
ADAS-Cog									
LOCF	Východis- -ková hodnota	264	34,4	268	34,9				
	Hodnota	264	38,5	268	39,7				
	DS- 48. týždeň	Zmena	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF	Východis- -ková hodnota	265	27,5	271	25,8				
	48. týždeň	Hodnota	265	23,1	271	19,6			
		Zmena	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

IS – interval spoľahlivosti.

DLSM – rozdiel metódou najmenších štvorcov (difference in least square means).

LOCF – posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward).

Skóre ADAS-Cog: Negatívny rozdiel DLSM ukazuje väčšie zlepšenie pri rivastigmíne 13,3 mg/24 h v porovnaní s rivastigmínom 9,5 mg/24 h.

Skóre ADCS-IADL: Pozitívny rozdiel DLSM ukazuje väčšie zlepšenie pri rivastigmíne 13,3 mg/h v porovnaní s rivastigmínom 9,5 mg/24 h.

N je počet pacientov s východiskovým hodnotením (posledné hodnotenie v začiatkovej fáze otvorenej liečby) a najmenej s 1 hodnotením po východiskovom hodnotení (pre LOCF).

DLSM, IS 95% a hodnota p sú založené na modele ANCOVA (analýza kovariancie) upravenom podľa krajiny a východiskového skóre ADAS-Cog.

* $p < 0,05$

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre rivastigmín vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých v liečbe Alzheimerovej demencie (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia rivastigmínu z transdermálnych náplastí rivastigmínu je pomalá. Detekovateľné plazmatické koncentrácie sa po prvej dávke pozorujú s oneskorením 0,5-1 hodiny. C_{max} sa dosiahne po 10-16 hodinách. Po dosiahnutí maxima plazmatické koncentrácie pomaly klesajú počas zvyšku 24-hodinového obdobia aplikácie. Pri opakovanom podávaní (ako v rovnovážnom stave), keď sa predošlá transdermálna náplast nahradí novou, plazmatické koncentrácie spočiatku pomaly klesajú,

v priemere asi 40 minút, kým absorpcia z novej aplikovanej transdermálnej náplasti nezačne byť rýchlejšia ako eliminácia a plazmatické hladiny nezačnú znovu stúpať, aby dosiahli nové maximum približne po 8 hodinách. V rovnovážnom stave minimálne hladiny dosahujú približne 50% maximálnych hladín, na rozdiel od perorálneho podania, pri ktorom koncentrácie medzi dávkami klesnú prakticky na nulu. Hoci menej výrazne ako pri perorálnej liekovej forme, expozícia rivastigmínu (C_{max} a AUC) neúmerne vzrástla s faktormi 2,6 pri zvýšení dávky zo 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h a 4,9 pri zvýšení dávky na 13,3 mg/24 h. Index fluktuácie (FI), miera pomerného rozdielu medzi maximálnou a minimálnou koncentráciou ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), bol 0,58 pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 4,6 mg/24 h, 0,77 pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 9,5 mg/24 h a 0,72 pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 13,3 mg/24 h, čím sa preukázalo oveľa menšie kolísanie medzi minimálnou a maximálnou koncentráciou ako pri perorálnej liekovej forme (FI = 3,96 (6 mg/deň) a 4,15 (12 mg/deň)).

Dávku rivastigmínu, ktorá sa uvoľní z transdermálnej náplasti počas 24 hodín (mg/24 h), nemôžno priamo porovnať s množstvom (mg) rivastigmínu, ktoré obsahuje kapsula, pokiaľ ide o plazmatickú koncentráciu dosiahnutú počas 24 hodín.

Variabilita farmakokinetických parametrov rivastigmínu pri jednorazovom podaní medzi osobami (normalizovaná na dávku/kg telesnej hmotnosti) bola 43% (C_{max}) a 49% (AUC_{0-24h}) po transdermálnom podaní oproti 74% a 103% po perorálnej liekovej forme. Variabilita medzi pacientmi v štúdiu rovnovážneho stavu pri Alzheimerovej demencii bola najvyššia 45% (C_{max}) a 43% (AUC_{0-24h}) po použití transdermálnej náplasti a 71% a 73% po podaní perorálnej liekovej formy.

U pacientov s Alzheimerovou demenciou sa pozoroval vzťah medzi expozíciou liečivu v rovnovážnom stave (rivastigmínu a metabolitu NAP226-90) a telesnou hmotnosťou. V porovnaní s pacientom s telesnou hmotnosťou 65 kg by sa u pacienta s telesnou hmotnosťou 35 kg rovnovážne koncentrácie rivastigmínu približne zdvojnásobili, zatiaľ čo u pacienta s telesnou hmotnosťou 100 kg by koncentrácie boli približne polovičné. Vzhľadom na účinok telesnej hmotnosti na expozíciu liečivu sa má počas titrácie nahor venovať osobitná pozornosť pacientom s veľmi nízkou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4.4).

Expozícia (AUC_{∞}) rivastigmínu (a metabolitu NAP226-90) bola najvyššia, keď sa transdermálna náplášť aplikovala v hornej časti chrbta, na hrudník alebo hornú časť ramena, a približne o 20-30% nižšia pri aplikácii na brucho alebo stehno.

V plazme pacientov s Alzheimerovou chorobou nedochádzalo k významnej akumulácii rivastigmínu alebo metabolitu NAP226-90 okrem toho, že plazmatické hladiny boli vyššie na druhý deň liečby transdermálnymi náplastami ako v prvý deň.

Distribúcia

Rivastigmín sa slabšie viaže na bielkoviny plazmy (približne 40%). Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdanlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformácia

Rivastigmín sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje so zdanlivým polčasom eliminácie v plazme približne 3,4 hodiny po odstránení transdermálnej náplasti. Eliminácia bola obmedzená rýchlosťou absorpcie (premenlivá kinetika), čo vysvetľuje dlhší $t_{1/2}$ po použití transdermálnej náplasti (3,4 h) v porovnaní s perorálnym alebo intravenóznym podaním (1,4 až 1,7 h). Metabolizmus prebieha primárne ako hydrolyza sprostredkovaná cholinesterázou na metabolit NAP226-90. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (<10%). Na základe zistení v sledovaniach *in vitro* a na zvieratách sa hlavné izoenzy cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigmínu. Celkový plazmatický klírens rivastigmínu bol približne 130 l/h po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/h po dávke 2,7 mg podanej intravenózne, čo je v súlade s nelineárnou, nadproporčnou farmakokinetikou rivastigmínu spôsobenou saturovaním jeho eliminácie.

Pomer AUC_{∞} metabolitu a pôvodnej látky bol asi 0,7 po podaní transdermálnej náplasti oproti 3,5 po perorálnom podaní, čo naznačuje, že po dermálnom podaní je metabolizácia oveľa slabšia v porovnaní

s perorálnym podaním. Po aplikácii transdermálnej náplasti sa tvorí menej NAP226-90, pravdepodobne preto, že na rozdiel od perorálneho podania nedochádza k presystémovej metabolizácii (pri prvom prechode pečeňou).

Eliminácia

Stopové množstvá nezmeneného rivastigmínu sa nachádzajú v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie po použití transdermálnej náplasti. Po perorálnom podaní ^{14}C -rivastigmínu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (>90%) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1% podanej dávky sa vylučuje stolicou.

Starší ľudia

Vek nemá vplyv na expozíciu rivastigmínu u pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených transdermálnymi náplastami rivastigmínun.

Porucha funkcie pečene

Nevykonalo sa klinické skúšanie s transdermálnymi náplastami rivastigmínu u osôb s poruchou funkcie pečene. Po perorálnom podaní bola $C_{\max}$ rivastigmínu približne o 60% vyššia a AUC rivastigmínu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Porucha funkcie obličiek

Nevykonalo sa klinické skúšanie s transdermálnymi náplastami rivastigmínu u osôb s poruchou funkcie obličiek. Po perorálnom podaní boli $C_{\max}$ a AUC rivastigmínu viac ako dvojnásobné u pacientov s Alzheimerovou chorobou so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; $C_{\max}$ a AUC rivastigmínu sa však nezmenili u pacientov s Alzheimerovou chorobou s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom perorálnom a topickom podávaní myšiam, potkanom, králikom, psom a miniatúrnym prasiatkam sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. Perorálne a topické podávanie v skúšaniach na zvieratách bolo obmedzené pre citlivosť použitých zvieracích modelov.

Rivastigmín nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je predpokladaná klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny.

Karcinogenita sa nedokázala v štúdiách na myšiach pri perorálnom a topickom podávaní a v štúdiu na potkanoch pri perorálnom podávaní najvyššej znášanej dávky. Expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom bola približne rovnaká, ako je expozícia u ľudí pri najvyšších dávkach kapsúl a transdermálnych náplastí s rivastigmínom.

U zvierat rivastigmín prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom nepreukázali teratogénny potenciál rivastigmínu. Osobitné sledovania dermálneho podávania u gravidných zvierat sa nevykonali.

Transdermálne náplasti s rivastigmínom neboli fototoxické. V niektorých ďalších štúdiách dermálnej toxicity sa pozoroval slabý dráždivý účinok na kožu laboratórných zvierat, vrátane kontrolných zvierat. Môže to naznačovať možnosť vyvolania slabého erytému transdermálnymi náplastami rivastigmínu u pacientov. Pri podávaní do očí králikov v štúdiách primárneho podráždenia oka rivastigmín vyvolal sčervenenie a opuch spojoviek, opacity rohovky a miózu, ktoré pretrvávali 7 dní. Preto sa pacient/opatrovateľ má vyhnúť kontaktu s očami po manipulácii s náplastou (pozri časť 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Krycia vrstva:

- polyester a etylvinylacetát

Adhezívny matrix (DIA):

- adhezívny akrylátový kopolymér,
- izopropylmyristát

Uvoľňujúca vrstva:

- polyester

6.2 Inkompatibility

Aby sa predišlo nepriaznivému ovplyvneniu adhezívnych vlastností transdermálnej náplasti, na koži v mieste, na ktoré sa bude aplikovať liek, sa nemá použiť krém, telové mlieko alebo zásy.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tepelne uzavreté vrečko je vyrobené z papiera/hliníka/vrstveného akrylonitril-metakrylového kopolyméru. Jedno vrečko obsahuje jednu transdermálnu náplasť.

Dostupné balenia obsahujú 7, 30, 60 alebo 90 vreciek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Použité transdermálne náplasti sa majú zložiť napoly adhezívnou stranou dovnútra, vložiť do pôvodného vrečka a zahodiť bezpečne a mimo dosahu a dohľadu detí. Všetky použité alebo nepoužité transdermálne náplasti sa majú zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami alebo vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá transdermálna náplast' uvoľní 9,5 mg rivastigmínu za 24 hodín. Každá transdermálna náplast' veľkosti 8,3 cm² obsahuje 14.33 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'

Obdĺžnikové náplasti veľkosti približne 3,5 cm krát 2,6 cm s oblými rohmi. Každá náplast' pozostáva z kombinácie odnímateľnej, transparentnej, oddeliteľnej uvoľňujúcej vrstvy, funkčnej vrstvy obsahujúcej liek v adhezívnom matrixe (drug-in-adhesive, DIA) a ochrannej kvetnej vrstvy. Krycia vrstva je transparentná až priesvitná s označením „R10“ v opakujúcich sa viroch.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa musí stanoviť v súlade s platnými smernicami. Podobne, ako akákoľvek liečba začínajúca u pacientov s demenciou, liečba rivastigmínom sa musí začať len vtedy, ak je prítomný opatrovatel', ktorý bude liečbu pravidelne podávať a sledovať.

Dávkovanie

Transdermálne náplasti	Rýchlosť uvoľňovania rivastigmínu <i>in vivo</i> za 24 h
Rivastigmín 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmín 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmín 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Registrácia pre Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h v súčasnosti nie je dostupná, táto sila však môže byť dostupná od iných držiteľov rozhodnutia o registrácii.

Začiatočná dávka

Liečba sa začína 4,6 mg/24 h.

Udržiavacia dávka

Po najmenej štyroch týždňoch liečby a ak sa podľa názoru ošetrojúceho lekára dobre znáša, dávka 4,6 mg/24 h sa má zvýšiť na 9,5 mg/24 h, čo je odporúčaná účinná denná dávka, s ktorou sa má pokračovať tak dlho, pokiaľ sa u pacienta prejavuje jej terapeutický prínos.

Zvyšovanie dávky

9,5 mg/24 h je odporúčaná denná účinná dávka, s ktorou sa má pokračovať tak dlho, pokiaľ sa u pacienta prejavuje jej terapeutický prínos. Ak sa dobre znáša a až po najmenej šiestich mesiacoch liečby dávkou 9,5 mg/24 h môže ošetrojúci lekár zvážiť zvýšenie dávky na 13,3 mg/24 h u pacientov, u ktorých sa preukázalo významné zhoršenie kognitívnych funkcií (napr. pokles MMSE) a/alebo funkčné zhoršenie (podľa hodnotenia lekára) počas používania odporúčanej dennej účinnej dávky 9,5 mg/24 h (pozri časť 5.1).

Klinický prínos rivastigminu sa má pravidelne prehodnocovať. Ukončenie liečby sa má zvážiť vtedy, keď pri optimálnej dávke už nie sú prítomné dôkazy terapeutického účinku.

Liečba sa má dočasne prerušiť, keď sa pozorujú gastrointestinálne nežiaduce reakcie, až kým tieto nežiaduce reakcie nezmiznú. Liečba transdermálnymi náplastami sa môže opäť začať rovnakou dávkou, pokiaľ sa liečba neprerušila na viac ako 3 dni. Inak sa liečba má znovu začať 4,6 mg/24 h.

Prechod z kapsúl alebo perorálneho roztoku na transdermálne náplasti

Vzhľadom na porovnateľnú expozíciu pri perorálnej a transdermálnej podávaní rivastigminu (pozri časť 5.2) možno pacientov liečených kapsulami alebo perorálnym roztokom previesť na transdermálne náplasti Rivastigminu 3M Health Care Ltd. nasledovne:

- Pacienta, ktorý perorálne dostáva dávku rivastigminu 3 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacienta, ktorý perorálne dostáva dávku rivastigminu 6 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacienta, ktorý trvale perorálne dostáva dobre znášanú dávku rivastigminu 9 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h. Ak sa perorálna dávka rivastigminu 9 mg/deň nepodávala trvale a nie je dobre znášaná, odporúča sa prejsť na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacienta, ktorý perorálne dostáva dávku rivastigminu 12 mg/deň, možno previesť na transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h.

Po prechode na transdermálne náplasti 4,6 mg/24 h, pokiaľ sú dobre znášané po najmenej štyroch týždňoch liečby, sa dávka 4,6 mg/24 h má zvýšiť na 9,5 mg/24 h, čo je odporúčaná účinná dávka.

Odporúča sa použiť prvú transdermálnu náplasť na nasledujúci deň po poslednom perorálnom podaní.

Osobitné skupiny pacientov

- **Pediatrická populácia:** Použitie Rivastigminu 3M Health Care Ltd. sa netýka pediatrickej populácie v liečbe Alzheimerovej demencie.
- **Pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg:** U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa má postupovať zvlášť opatrne pri titrovaní nad odporúčanou účinnou dávkou 9,5 mg/24 h (pozri časť 4.4). Môže sa u nich vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.
- **Porucha funkcie pečene:** Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií, ako sa pozorovalo pri perorálnych liekových formách, sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali (pozri časti 4.4 a 5.2).
- **Porucha funkcie obličiek:** Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií, ako sa pozorovalo pri perorálnych liekových formách, sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2).

Spôsob podávania

Transdermálne náplasti sa majú aplikovať raz denne na čistú, suchú, neochlpenú, neporušenú zdravú kožu v hornej alebo dolnej časti chrbta, hornej časti ramena alebo hrudníka, v mieste, kde nedochádza

k treniu o priliehavý odev. Neodporúča sa aplikovať transdermálnu náplast' na stehno alebo brucho pre zníženú biologickú dostupnosť rivastigmínu, ktorá sa pozorovala po aplikovaní transdermálnej náplasti na tieto časti tela.

Transdermálna náplast' sa nemá aplikovať na červenú, podráždenú alebo poranenú kožu. Je potrebné vyhnúť sa opakovanej aplikácii na to isté miesto na koži počas 14 dní, aby sa minimalizovalo prípadné riziko podráždenia kože.

Pacienti a opatrovatelia majú byť poučení o dôležitých pokynoch na použitie:

- Náplast' z predošlého dňa sa každý deň musí odstrániť pred nalepením novej náplasti (pozri časť 4.9).
- Náplast' sa má vymeniť za novú po 24 hodinách. Nalepená má byť vždy len jedna náplast' (pozri časť 4.9).
- Náplast' sa má pevne pritláčať dlaňou najmenej 30 sekúnd, až kým jej okraje dobre prilnú.
- Ak náplast' odpadne, má sa nalepiť nová náplast' na zvyšok dňa, potom sa má vymeniť vo zvyčajnom čase na ďalší deň.
- Náplast' možno používať v bežných situáciách vrátane kúpeľa a v horúcom počasi.
- Náplast' nemá byť dlhodobo vystavená akýmkoľvek zdrojom vonkajšieho tepla (napr. silnému slnečnému svetlu, saunám, soláriu).
- Náplast' sa nemá rozstrihať na kusy.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo rivastigmín, na iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Reakcie v mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach, najmä pri zmenách dávky. Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opäť začať 4,6 mg/24 h.

Nesprávne použitie lieku a chyby pri podávaní spôsobujúce predávkovanie

Nesprávne použitie lieku a chyby pri podávaní transdermálnej náplasti rivastigmínu mali za následok závažné nežiaduce reakcie, niektoré prípady si vyžiadali hospitalizáciu a zriedka viedli k úmrtiu (pozri časť 4.9). Vo väčšine prípadov nesprávneho použitia lieku a chýb pri podávaní sa neodstránila stará transdermálna náplast', keď sa nalepila nová náplast' a súčasne sa použili viaceré náplasti. Pacienti a ich opatrovatelia musia byť poučení o dôležitých pokynoch na použitie transdermálnej náplasti Rivastigminu 3M Health Care Ltd. (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne poruchy

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s prejavmi a príznakmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

Pokles telesnej hmotnosti

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť počas používania inhibítorov cholinesterázy vrátane rivastigmínu. Počas liečby transdermálnymi náplast'ami Rivastigminu 3M Health Care Ltd. sa má sledovať hmotnosť pacienta.

Ďalšie nežiaduce reakcie

Pri predpisovaní transdermálnych náplastí Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je potrebná opatrnosť:

- u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8)
- u pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam, pretože rivastigmin môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny (pozri časť 4.8);
- u pacientov s predispozíciou k retencii moču a záchvatom kŕčov, pretože cholinomimetiká môžu vyvolať alebo exacerbovať tieto ochorenia;
- u pacientov, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Kožné reakcie v mieste aplikácie

V mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, ktorých intenzita je zvyčajne slabá až stredne silná. Pacientov a opatrovateľov je potrebné patrične poučiť.

Tieto reakcie samé osebe nepokazujú na senzibilizáciu. Avšak použitie náplasti s rivastigmínom môže mať za následok alergickú kontaktnú dermatitídu.

Podozrenie na alergickú kontaktnú dermatitídu nastane, ak sa reakcie v mieste aplikácie rozšíria mimo plochy pod náplastou, ak sa preukáže intenzívnejšia lokálna reakcia (napr. zväčšujúci sa erytém, edém, papuly, vezikuly) a ak sa symptómy významne nezmiernia do 48 hodín od odstránenia náplasti. V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú reakcie v mieste aplikácie poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu vyvolanú náplastou s rivastigmínom a ktorí naďalej potrebujú liečbu rivastigmínom, majú prejsť na perorálne podávaný rivastigmin až po negatívnom testovaní na alergiu a pod dôsledným dohľadom lekára. Je možné, že niektorí pacienti senzibilizovaní proti rivastigmínu použitím náplasti s rivastigmínom nebudú môcť používať rivastigmin v žiadnej liekovej forme.

Po uvedení na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia o pacientoch s diseminovanými kožnými reakciami z precitlivenosti pri podávaní rivastigmínu bez ohľadu na cestu podania (perorálne, transdermálne). V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Ďalšie upozornenia a opatrenia

Rivastigmin môže exacerbovať alebo vyvolať extrapyramídové symptómy.

Po manipulácii s transdermálnymi náplastami Rivastigminu 3M Health Care Ltd. je potrebné vyhnúť sa kontaktu s očami (pozri časť 5.3). Po odstránení náplasti sa ruky majú umyť mydlom a vodou. Pri kontakte s očami alebo pri sčervnení očí po manipulácii s náplastou si oči okamžite vypláchnite veľkým množstvom vody a ak symptómy neustúpia, poraďte sa s lekárom.

Osobitné skupiny pacientov:

- U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie (pozri časť 4.2). Opatrne titrujte a sledujte týchto pacientov pre nežiaduce reakcie (napr. silnú nauzeu alebo vracanie) a zvážte zníženie udržiavacej dávky na transdermálnu náplast 4,6 mg/24 h, ak vzniknú takéto nežiaduce reakcie.
- Porucha funkcie pečene: U pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). U týchto pacientov zvážte použitie transdermálnej náplasti 4,6 mg/24 h ako začiatkovej aj **maximálnej** dávky.
- Porucha funkcie obličiek: U pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). U týchto pacientov zvážte použitie transdermálnej náplasti 4,6 mg/24 h ako začiatkovej aj maximálnej dávky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa osobitné interakčné štúdie s transdermálnymi náplastami Rivastigminu 3M Health Care Ltd..

Rivastigmín, ako inhibítor cholinesterázy, môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií sukcynylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvážiť prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky sa rivastigmín nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami a môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi perorálne podaným rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Perorálne podanie rivastigmínu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a perorálnom podaní rivastigmínu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Súčasné podávanie rivastigmínu s bežne predpisovanými liekmi, napr. antacidami, antiemetikami, antidiabetikami, centrálné účinkujúcimi antihypertenzívami, betablokátormi, blokátormi kalciových kanálov, látkami s inotropným účinkom, liekmi na liečbu angíny pectoris, nesteroidovými protizápalovými liekmi, estrogénmi, analgetikami, benzodiazepínmi a antihistaminikami, sa nespájalo so zmenou kinetiky rivastigmínu alebo zvýšeným rizikom klinicky významných nepriaznivých účinkov.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigmínu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmín môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigmínu. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmín sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

U zvierat sa rivastigmín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmín vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

Fertilita

Nepozorovali sa účinky na fertilitu a embryofetálny vývoj u potkanov a králikov, s výnimkou dávok toxických pre matky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmín môže vyvolať synkopu alebo delírium. V dôsledku toho má rivastigmín malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigmínom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Kožné reakcie v mieste aplikácie (obvykle ľahký až stredne ťažký erytém v mieste aplikácie) sú najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri použití transdermálnej náplasti rivastigmínu. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú gastrointestinálnej povahy vrátane nauzey a vracania.

Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u 854 pacientov s Alzheimerovou demenciou v randomizovaných, dvojito slepých klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom a placebom, ktorí boli liečení transdermálnymi náplastami rivastigmínu počas 24-48 týždňov a z údajov po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	
Časté	Infekcie močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia, znížená chuť do jedenia
Menej časté	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Úzkosť, depresia, delírium, agitovanosť
Menej časté	Agresivita
Neznáme	Halucinácie, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, synkopa, závraty
Menej časté	Psychomotorická hyperaktivita
Veľmi zriedkavé	Extrapiramídové symptómy
Neznáme	Zhoršenie Parkinsonovej choroby, záchvaty kŕčov
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Bradykardia
Neznáme	Átrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsiení, tachykardia, syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev	
Neznáme	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha
Menej časté	Vredy žalúdka
Neznáme	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Hepatitída, zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Exantém
Neznáme	Pruritus, erytém, urtikária, pľuzgiere, alergická dermatitída, diseminované kožné reakcie z precitlivenosti
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Kožné reakcie v mieste aplikácie (napr. erytém v mieste aplikácie, pruritus v mieste aplikácie, edém v mieste aplikácie, dermatitída v mieste aplikácie, podráždenie v mieste aplikácie), astenické stavy (napr. únava, asténia), pyrexia, pokles telesnej hmotnosti
Zriedkavé	Pády

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Keď sa vo vyššie uvedenom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom použili vyššie dávky ako 13,3 mg/24 h, nespavosť a zlyhanie srdca sa pozorovali častejšie ako pri 13,3 mg/24 h alebo placebe, čo naznačuje súvislosť účinkov s dávkou. Tieto udalosti sa však nevyskytovali častejšie pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 13,3 mg/24 h ako pri placebe.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali len pri kapsulách a perorálnom roztoku rivastigmínu a nie

v klinických skúšaníach s transdermálnymi náplast'ami rivastigmínu: somnolencia, celková nevoľnosť, tremor, zmätenosť, zvýšené potenie (časté); vredy dvanástnika, angína pectoris (zriedkavé); gastrointestinálne krvácanie (veľmi zriedkavé); a niekoľko prípadov silného vracania sa spájalo s ruptúrami ezofágu (neznáme).

Podráždenie kože

V dvojito slepom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa kožné reakcie merali pri každej návšteve pomocou škály hodnotenia podráždenia kože, ktorou sa hodnotil stupeň erytému, edému, šupinatosti, fisúr, pruritu a bolesti/pocitu pichania/pálenia v mieste aplikácie. Najčastejším pozorovaným prejavom bol erytém, ktorý zmizol u veľkej väčšiny pacientov počas 24 hodín. V dvojito slepom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov boli najčastejšie pozorovanými prejavmi (škála hodnotenia podráždenia kože) pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 9,5 mg/24 h veľmi slabý (21,8%), mierny (12,5%), alebo stredne silný (6,5%) erytém, alebo veľmi slabý (11,9%), mierny (7,3%), alebo stredne silný (5,0%) pruritus. Najčastejšie pozorovanými závažnými prejavmi pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 9,5 mg/24 h boli pruritus (1,7%) a erytém (1,1%). Väčšina kožných reakcií bola obmedzená na miesto aplikácie a mala za následok ukončenie účasti len u 2,4% pacientov v skupine liečby transdermálnymi náplast'ami rivastigmínu 9,5 mg/24 h.

V klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom trvajúcom 48 týždňov sa zaznamenávali prípady podráždenia kože ako nežiaduce reakcie hlásené pacientom alebo opatrovateľom. Najčastejšie hlásené udalosti podráždenia kože počas prvých 24 týždňov dvojito slepeho obdobia pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 13,3 mg/24 h a transdermálnych náplastiach 9,5 mg/24 h boli erytém v mieste aplikácie (5,7% oproti 4,6%) a pruritus v mieste aplikácie (3,6% oproti 2,8%). Percentuálne podiely časom (>24 týždňov) klesali v skupinách liečby transdermálnymi náplast'ami rivastigmínu 13,3 mg/24 h aj transdermálnymi náplast'ami rivastigmínu 9,5 mg/24 h: erytém v mieste aplikácie (0,8% oproti 1,6%) a pruritus v mieste aplikácie (0,4% oproti 1,2%). Pruritus v mieste aplikácie mal za následok ukončenie liečby u 1,1% pacientov v každej skupine liečby počas celej 48-týždňovej fázy dvojito slepej liečby. Intenzita reakcií v mieste aplikácie bola väčšinou slabá až stredne silná a vyhodnotila sa ako závažná u menej ako 2% pacientov.

Nie je možné priamo porovnať výskyt udalostí podráždenia kože hlásených v každom z týchto klinických skúšaní pre rozdielnosť použitých metód zberu údajov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Väčšina prípadov náhodného predávkovania perorálne podaného rivastigmínu nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom. Ak sa príznaky vyskytli, zahŕňali nauzeu, vracanie a hnačku, hypertenziu alebo halucinácie. Vzhľadom na známy vagotonický účinok inhibítorov cholinesterázy na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť aj bradykardia a/alebo synkopa. V jednom prípade došlo k požitiu 46 mg rivastigmínu; po konzervatívnej liečbe sa pacient úplne zotavil v priebehu 24 hodín. Predávkovanie transdermálnou náplast'ou rivastigmínu následkom nesprávneho použitia/chybného dávkovania (súčasná aplikácia viacerých náplasti) bolo hlásené počas používania po uvedení na trh. Typické prejavy zaznamenané v týchto prípadoch a pozorované v prípadoch predávkovania perorálnymi liekovými formami rivastigmínu sú podobné.

Liečba

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 3,4 hodiny a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania ihneď odstrániť všetky

transdermálne náplasti rivastigmínu a neaplikovať ďalšiu transdermálnu náplasť počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatočná dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podávajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojenej s Alzheimerovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40%. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE v CSF perorálne podaným rivastigmínom závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených perorálne podaným rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť transdermálnych náplastí rivastigmínu u pacientov s Alzheimerovou demenciou sa preukázala v základnom dvojito slepom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a v jeho otvorenej extenzii a v dvojito slepom klinickom skúšaní kontrolovanom komparátorom trvajúcim 48 týždňov.

Klinické skúšanie kontrolované placebom trvajúce 24 týždňov

Pacienti, ktorí sa zúčastnili na klinickom skúšaní kontrolovanom placebom, mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10-20. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 24 týždňov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami). Výsledky troch spôsobov hodnotenia po 24 týždňoch sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2

	Rivastigmín transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmín kapsuly 12 mg/deň N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populácia			
ADAS-Cog			

Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	(n=248) 27,0 $\pm$ 10,3	(n=253) 27,9 $\pm$ 9,4	(n=281) 28,6 $\pm$ 9,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	-0,6 $\pm$ 6,4	-0,6 $\pm$ 6,2	1,0 $\pm$ 6,8
Hodnota p oproti placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Priemerné skóre $\pm$ SD	(n=248) 3,9 $\pm$ 1,20	(n=253) 3,9 $\pm$ 1,25	(n=278) 4,2 $\pm$ 1,26
Hodnota p oproti placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	(n=247) 50,1 $\pm$ 16,3	(n=254) 49,3 $\pm$ 15,8	(n=281) 49,2 $\pm$ 16,0
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	-0,1 $\pm$ 9,1	-0,5 $\pm$ 9,5	-2,3 $\pm$ 9,4
Hodnota p oproti placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p $\leq$ 0,05 oproti placebo

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ako kovarianciou. Negatívne zmeny ADAS-Cog poukazujú na zlepšenie. Pozitívne zmeny ADCS-ADL poukazujú na zlepšenie.

² Na základe testu CMH (van Elterenovho testu) s blokovaním krajiny. Skóre ADCS-CGIC $\leq$ 4 poukazujú na zlepšenie.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou z klinického skúšania kontrolovaného placebo trvajúceho 24 týždňov sú uvedené v tabuľke 3. Klinicky významné zlepšenie sa a priori definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, žiadne zhoršenie ADCS-CGIC a žiadne zhoršenie ADCS-ADL.

Tabuľka 3

	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)		
	Rivastigmín transdermálne náplasti 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmín kapsuly 12 mg/deň N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populácia			
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body bez zhoršenia ADCS-CGIC a ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Hodnota p oproti placebo	0,037*	0,004*	

*p $\leq$ 0,05 oproti placebo

Ako naznačilo kompartmentové modelovanie, pri transdermálnych náplastiach 9,5 mg/24 h sa preukázala podobná expozícia, aká sa dosiahla perorálnou dávkou 12 mg/deň.

Klinické skúšanie kontrolované účinným komparátorom trvajúce 48 týždňov

Pacienti, ktorí sa zúčastnili na klinickom skúšaní kontrolovanom účinným komparátorom, mali začiatkové východiskové skóre MMSE10-24. Klinické skúšanie bolo určené na porovnanie účinnosti transdermálnej náplasti 13,3 mg/24 h oproti transdermálnej náplasti 9,5 mg/24 h počas 48-týždňovej fázy dvojito slepej liečby u pacientov s Alzheimerovou chorobou, u ktorých sa preukázalo funkčné a kognitívne zhoršenie po 24-48 týždňoch začiatkovej fázy otvorenej liečby transdermálnymi náplastami pri udržiavacej dávke 9,5 mg/24 h. Funkčné zhoršenie stanovil skúšajúci lekár a zhoršenie kognitívnych funkcií bolo definované ako pokles skóre MMSE $\geq$ 2 body oproti predchádzajúcej

návšteve alebo pokles ≥ 3 body oproti východiskovej hodnote. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone) a ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living), čo je hodnotenie praktických činností, ku ktorým patrí spravovanie financií, príprava jedla, nakupovanie, schopnosť orientovať sa v prostredí, schopnosť byť ponechaný bez dohľadu. Výsledky oboch spôsobov hodnotenia počas 48 týždňov sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4

Populácia/Návšteva		Rivastigmín 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmín 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmín 3,3 mg/24 h		Rivastigmín n 9,5 mg/24 h	
		n	Prie- mer	n	Prie- mer	DLS M	IS 95%	Hodnota p	
ADAS-Cog									
LOCF	Východis- -ková hodnota	264	34,4	268	34,9				
	DS- 48. týždeň	Hodnota	264	38,5	268	39,7			
	Zmena	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Východis- -ková hodnota	265	27,5	271	25,8				
	48. týždeň	Hodnota	265	23,1	271	19,6			
	Zmena	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*	

IS – interval spoľahlivosti.

DLSM – rozdiel metódou najmenších štvorcov (difference in least square means).

LOCF – posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward).

Skóre ADAS-Cog: Negatívny rozdiel DLSM ukazuje väčšie zlepšenie pri rivastigmíne 13,3 mg/24 h v porovnaní s rivastigmínom 9,5 mg/24 h.

Skóre ADCS-IADL: Pozitívny rozdiel DLSM ukazuje väčšie zlepšenie pri rivastigmíne 13,3 mg/h v porovnaní s rivastigmínom 9,5 mg/24 h.

N je počet pacientov s východiskovým hodnotením (posledné hodnotenie v začiatkovej fáze otvorenej liečby) a najmenej s 1 hodnotením po východiskovom hodnotení (pre LOCF).

DLSM, IS 95% a hodnota p sú založené na modele ANCOVA (analýza kovariancie) upravenom podľa krajiny a východiskového skóre ADAS-Cog.

* $p < 0,05$

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre rivastigmín vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých v liečbe Alzheimerovej demencie (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia rivastigmínu z transdermálnych náplastí rivastigmínu je pomalá. Detekovateľné plazmatické koncentrácie sa po prvej dávke pozorujú s oneskorením 0,5-1 hodiny. C_{max} sa dosiahne po 10-16 hodinách. Po dosiahnutí maxima plazmatické koncentrácie pomaly klesajú počas zvyšku 24-hodinového obdobia aplikácie. Pri opakovanom podávaní (ako v rovnovážnom stave), keď sa predošlá transdermálna náplast nahradí novou, plazmatické koncentrácie spočiatku pomaly klesajú,

v priemere asi 40 minút, kým absorpcia z novej aplikovanej transdermálnej náplasti nezačne byť rýchlejšia ako eliminácia a plazmatické hladiny nezačnú znovu stúpať, aby dosiahli nové maximum približne po 8 hodinách. V rovnovážnom stave minimálne hladiny dosahujú približne 50% maximálnych hladín, na rozdiel od perorálneho podania, pri ktorom koncentrácie medzi dávkami klesnú prakticky na nulu. Hoci menej výrazne ako pri perorálnej liekovej forme, expozícia rivastigmínu (C_{max} a AUC) neúmerne vzrástla s faktormi 2,6 pri zvýšení dávky zo 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h a 4,9 pri zvýšení dávky na 13,3 mg/24 h. Index fluktuácie (FI), miera pomerného rozdielu medzi maximálnou a minimálnou koncentráciou ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), bol 0,58 pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 4,6 mg/24 h, 0,77 pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 9,5 mg/24 h a 0,72 pri transdermálnych náplastiach rivastigmínu 13,3 mg/24 h, čím sa preukázalo oveľa menšie kolísanie medzi minimálnou a maximálnou koncentráciou ako pri perorálnej liekovej forme (FI = 3,96 (6 mg/deň) a 4,15 (12 mg/deň)).

Dávku rivastigmínu, ktorá sa uvoľní z transdermálnej náplasti počas 24 hodín (mg/24 h), nemôžno priamo porovnať s množstvom (mg) rivastigmínu, ktoré obsahuje kapsula, pokiaľ ide o plazmatickú koncentráciu dosiahnutú počas 24 hodín.

Variabilita farmakokinetických parametrov rivastigmínu pri jednorazovom podaní medzi osobami (normalizovaná na dávku/kg telesnej hmotnosti) bola 43% (C_{max}) a 49% (AUC_{0-24h}) po transdermálnom podaní oproti 74% a 103% po perorálnej liekovej forme. Variabilita medzi pacientmi v štúdiu rovnovážneho stavu pri Alzheimerovej demencii bola najvyššia 45% (C_{max}) a 43% (AUC_{0-24h}) po použití transdermálnej náplasti a 71% a 73% po podaní perorálnej liekovej formy.

U pacientov s Alzheimerovou demenciou sa pozoroval vzťah medzi expozíciou liečivu v rovnovážnom stave (rivastigmínu a metabolitu NAP226-90) a telesnou hmotnosťou. V porovnaní s pacientom s telesnou hmotnosťou 65 kg by sa u pacienta s telesnou hmotnosťou 35 kg rovnovážne koncentrácie rivastigmínu približne zdvojnásobili, zatiaľ čo u pacienta s telesnou hmotnosťou 100 kg by koncentrácie boli približne polovičné. Vzhľadom na účinok telesnej hmotnosti na expozíciu liečivu sa má počas titrácie nahor venovať osobitná pozornosť pacientom s veľmi nízkou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4.4).

Expozícia (AUC_{∞}) rivastigmínu (a metabolitu NAP226-90) bola najvyššia, keď sa transdermálna náplášť aplikovala v hornej časti chrbta, na hrudník alebo hornú časť ramena, a približne o 20-30% nižšia pri aplikácii na brucho alebo stehno.

V plazme pacientov s Alzheimerovou chorobou nedochádzalo k významnej akumulácii rivastigmínu alebo metabolitu NAP226-90 okrem toho, že plazmatické hladiny boli vyššie na druhý deň liečby transdermálnymi náplášťami ako v prvý deň.

Distribúcia

Rivastigmín sa slabšie viaže na bielkoviny plazmy (približne 40%). Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdanlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformácia

Rivastigmín sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje so zdanlivým polčasom eliminácie v plazme približne 3,4 hodiny po odstránení transdermálnej náplasti. Eliminácia bola obmedzená rýchlosťou absorpcie (premenlivá kinetika), čo vysvetľuje dlhší $t_{1/2}$ po použití transdermálnej náplasti (3,4 h) v porovnaní s perorálnym alebo intravenóznym podaním (1,4 až 1,7 h). Metabolizmus prebieha primárne ako hydrolyza sprostredkovaná cholinesterázou na metabolit NAP226-90. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (<10%). Na základe zistení v sledovaniach *in vitro* a na zvieratách sa hlavné izoenzy cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigmínu. Celkový plazmatický klírens rivastigmínu bol približne 130 l/h po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/h po dávke 2,7 mg podanej intravenózne, čo je v súlade s nelineárnou, nadproporčnou farmakokinetikou rivastigmínu spôsobenou saturovaním jeho eliminácie.

Pomer AUC_{∞} metabolitu a pôvodnej látky bol asi 0,7 po podaní transdermálnej náplasti oproti 3,5 po perorálnom podaní, čo naznačuje, že po dermálnom podaní je metabolizácia oveľa slabšia v porovnaní

s perorálnym podaním. Po aplikácii transdermálnej náplasti sa tvorí menej NAP226-90, pravdepodobne preto, že na rozdiel od perorálneho podania nedochádza k presystémovej metabolizácii (pri prvom prechode pečeňou).

Eliminácia

Stopové množstvá nezmeneného rivastigmínu sa nachádzajú v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie po použití transdermálnej náplasti. Po perorálnom podaní ^{14}C -rivastigmínu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (>90%) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1% podanej dávky sa vylučuje stolicou.

Starší ľudia

Vek nemá vplyv na expozíciu rivastigmínu u pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených transdermálnymi náplastami rivastigmínun.

Porucha funkcie pečene

Nevykonalo sa klinické skúšanie s transdermálnymi náplastami rivastigmínu u osôb s poruchou funkcie pečene. Po perorálnom podaní bola $C_{\max}$ rivastigmínu približne o 60% vyššia a AUC rivastigmínu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Porucha funkcie obličiek

Nevykonalo sa klinické skúšanie s transdermálnymi náplastami rivastigmínu u osôb s poruchou funkcie obličiek. Po perorálnom podaní boli $C_{\max}$ a AUC rivastigmínu viac ako dvojnásobné u pacientov s Alzheimerovou chorobou so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; $C_{\max}$ a AUC rivastigmínu sa však nezmenili u pacientov s Alzheimerovou chorobou s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom perorálnom a topickom podávaní myšiam, potkanom, králikom, psom a miniatúrnym prasiatkam sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. Perorálne a topické podávanie v skúšaniach na zvieratách bolo obmedzené pre citlivosť použitých zvieracích modelov.

Rivastigmín nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je predpokladaná klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny.

Karcinogenita sa nedokázala v štúdiách na myšiach pri perorálnom a topickom podávaní a v štúdiu na potkanoch pri perorálnom podávaní najvyššej znášanej dávky. Expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom bola približne rovnaká, ako je expozícia u ľudí pri najvyšších dávkach kapsúl a transdermálnych náplastí s rivastigmínom.

U zvierat rivastigmín prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom nepreukázali teratogénny potenciál rivastigmínu. Osobitné sledovania dermálneho podávania u gravidných zvierat sa nevykonali.

Transdermálne náplasti s rivastigmínom neboli fototoxické. V niektorých ďalších štúdiách dermálnej toxicity sa pozoroval slabý dráždivý účinok na kožu laboratórných zvierat, vrátane kontrolných zvierat. Môže to naznačovať možnosť vyvolania slabého erytému transdermálnymi náplastami rivastigmínu u pacientov. Pri podávaní do očí králikov v štúdiách primárneho podráždenia oka rivastigmín vyvolal sčervenenie a opuch spojoviek, opacity rohovky a miózu, ktoré pretrvávali 7 dní. Preto sa pacient/opatrovateľ má vyhnúť kontaktu s očami po manipulácii s náplastou (pozri časť 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Krycia vrstva:

- polyester a etylvinylacetát

Adhezívny matrix (DIA):

- adhezívny akrylátový kopolymér,
- izopropylmyristát

Uvoľňujúca vrstva:

- polyester

6.2 Inkompatibility

Aby sa predišlo nepriaznivému ovplyvneniu adhezívnych vlastností transdermálnej náplasti, na koži v mieste, na ktoré sa bude aplikovať liek, sa nemá použiť krém, telové mlieko alebo zásy.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tepelne uzavreté vrečko je vyrobené z papiera/hliníka/vrstveného akrylonitril-metakrylového kopolyméru. Jedno vrečko obsahuje jednu transdermálnu náplasť.

Dostupné balenia obsahujú 7, 30, 60 alebo 90 vreciek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Použité transdermálne náplasti sa majú zložiť napoly adhezívnou stranou dovnútra, vložiť do pôvodného vrečka a zahodiť bezpečne a mimo dosahu a dohľadu detí. Všetky použité alebo nepoužité transdermálne náplasti sa majú zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami alebo vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

V čase vydania rozhodnutia o registrácii sa nevyžaduje pre tento liek predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti. Držiteľ rozhodnutia o registrácii však predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku, ak sa tento liek nachádza v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2011/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby po diskusii a dohode s národnou kompetentnou autoritou v každom členskom štáte, v ktorom je RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD. na trhu, všetci lekári, u ktorých sa očakáva predpisovanie RIVASTIGMINU 3M HEALTH CARE LTD., v čase uvedenia transdermálnej náplasti na trh a po jej uvedení na trh, dostali balík informácií obsahujúci nasledujúce prvky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
 - Karta s upozoreniami pre pacienta
 - Pokyny na poskytnutie pacientom a opatrovateľom s kartou s upozoreniami pre pacienta
- Karta s upozoreniami pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:
- Predošlú náplasť si odlepte skôr, ako si nalepíte JEDNU novú náplasť.

- Použite len jednu náplast' denne.
- Nestrihajte náplast' na menšie časti.
- Dlaňou ruky pevne pritláčajte náplast' na miesto aspoň 30 sekúnd.
- Ako použiť kartu s upozoreniami na zaznamenávanie aplikácie a odstránenia náplasti.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermálna náplast'
rivastigmín

2. LIEČIVO

1 transdermálna náplast' veľkosti 4,15 cm² obsahuje 7,17 mg rivastigmínu a uvoľní 4,6 mg/24 h.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje polyester, etylvinylacetát, adhezívny akrylátový kopolymér a izopropylmyristát.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 transdermálnych náplastí
30 transdermálnych náplastí
60 transdermálnych náplastí
90 transdermálnych náplastí

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na transdermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE VRECKO
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h trandermálna náplast'
rivastigmín
Na transdermálne použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1 transdermálna náplast' vo vrecku

6. INÉ

Nalepte si jednu náplast' denne. Predošlú náplast' si odlepte skôr, ako si nalepíte JEDNU novú náplast'.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermálna náplast'
rivastigmín

2. LIEČIVO

1 transdermálna náplast' veľkosti 8,3 cm² obsahuje 14,33 mg rivastigmínu a uvoľní 9,5 mg/24 h.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje polyester, etylvinylacetát, adhezívny akrylátový kopolymér a izononylmyristát.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 transdermálnych náplastí
30 transdermálnych náplastí
60 transdermálnych náplastí
90 transdermálnych náplastí

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na transdermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE****9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE VRECKO
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermálna náplast'
rivastigmín
Na transdermálne použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1 transdermálna náplast' vo vrecku

6. INÉ

Nalepte si jednu náplast' denne. Predošlú náplast' si odlepte skôr, ako si nalepíte JEDNU novú náplast'.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermálna náplast'
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermálna náplast'
rivastigmín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Rivastigmine 3M Health Care Ltd. na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Ako používať Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rivastigmine 3M Health Care Ltd. a na čo sa používa

Liečivo v Rivastigmine 3M Health Care Ltd. je rivastigmín.

Rivastigmín patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory cholinesterázy. U pacientov s Alzheimerovou demenciou odumierajú v mozgu určité nervové bunky, čo má za následok nízku hladinu neurotransmitera acetylcholínu (látky, ktorá umožňuje nervovým bunkám byť navzájom v spojení). Účinok rivastigmínu sa zakladá na blokovaní enzýmov, ktoré rozkladajú acetylcholín: acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy. Zablokovaním týchto enzýmov Rivastigmine 3M Health Care Ltd. umožňuje zvýšenie hladiny acetylcholínu v mozgu, čo pomáha zmierniť príznaky Alzheimerovej choroby.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. sa používa na liečbu dospelých pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou, zhoršujúcou sa chorobou mozgu, ktorá postupne postihuje pamäť, intelektuálne schopnosti a správanie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Nepoužívajte Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- ak ste alergický na rivastigmín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste niekedy mali alergickú reakciu na podobný druh lieku (karbamátové deriváty).
- ak máte kožnú reakciu, ktorá sa rozšírila mimo plochy pod náplast'ou, keď je miestna reakcia silnejšia (napríklad pľuzgiere, zhoršujúci sa zápal kože, opuch) a keď sa reakcia nezmierni do 48 hodín od odstránenia transdermálnej náplasti.

Ak sa vás to týka, povedzte to svojmu lekárovi a nepoužite transdermálne náplasti Rivastigminu 3M Health Care Ltd..

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Rivastigmine 3M Health Care Ltd.:

- ak máte alebo ste niekedy mali nepravidelný tep srdca.
- ak máte alebo ste niekedy mali aktívny vred žalúdka.
- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti pri močení.
- ak máte alebo ste niekedy mali záchvaty kŕčov.
- ak máte alebo ste niekedy mali astmu alebo závažné ochorenie dýchacích ciest.
- ak sa trasiete.
- ak máte nízku telesnú hmotnosť.
- ak máte reakcie v tráviacej sústave, napríklad nutkanie na vracanie, vracanie a hnačku. Možno budete odvodnený (stratíte príliš veľa tekutiny), ak vracanie alebo hnačka trvajú dlhšie.
- ak máte zhoršenú funkciu pečene.

Ak sa vás to týka, lekár vás počas liečby týmto liekom možno bude musieť starostlivejšie sledovať.

Keď ste nepoužili náplast niekoľko dní, nepoužite ďalšiu náplast, kým sa neporozprávate so svojim lekárom.

Použitie u detí a dospievajúcich

Použitie Rivastigminu 3M Health Care Ltd. v liečbe Alzheimerovej choroby u detí a dospievajúcich sa netýka.

Iné lieky a Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Ak používate, alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. môže ovplyvniť účinok anticholinergných liekov, čo sú niektoré lieky používané na zmiernenie kŕčov žalúdka (napríklad dicyklomín), liečbu Parkinsonovej choroby (napríklad amantadín) alebo zabránenie nevoľnosti z pohybu (napríklad difenhydramín, skopolamín alebo meklizín).

Ak sa musíte podrobiť operácii počas používania transdermálnych náplastí Rivastigminu 3M Health Care Ltd., povedzte lekárovi, že ich používate, pretože počas anestézie môžu zosilniť účinky niektorých liekov na uvoľnenie svalstva.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojíčate, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste tehotná, prospešnosť používania Rivastigminu 3M Health Care Ltd. sa musí zvážiť vzhľadom na možné účinky na vaše nenarodené dieťa. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. sa nemá používať počas tehotenstva, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Počas liečby transdermálnymi náplastami Rivastigminu 3M Health Care Ltd. nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Váš lekár vám povie, či vám vaše ochorenie dovoľuje bezpečne viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Transdermálne náplasti Rivastigminu 3M Health Care Ltd. môžu vyvolať mdloby alebo ťažkú zmätenosť. Ak pocítite slabosť alebo zmätenosť, nevedzte vozidlo, neobsluhujte stroje a nevykonávajte činnosti, ktoré vyžadujú pozornosť.

3. Ako používať Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii a ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

DÔLEŽITÉ:

- **Predošlú náplast' si odlepte skôr, ako si nalepíte JEDNU novú náplast'.**
- **Použite len jednu náplast' denne.**
- **Nestrihajte náplast' na menšie časti.**
- **Dlaňou ruky pevne pritláčajte náplast' na miesto aspoň 30 sekúnd.**

Ako začať liečbu

Váš lekár vám povie, ktorá transdermálna náplast' Rivastigminu 3M Health Care Ltd. je pre vás najvhodnejšia.

- Liečba sa zvyčajne začína Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Odporúčaná obvyklá denná dávka Rivastigminu 3M Health Care Ltd. je 9,5 mg/24 h. Ak ju dobre znášate, váš lekár môže zvážiť zvýšenie dávky na 13,3 mg/24 h (táto sila lieku nie je dostupná od 3M Health Care Ltd.u, ale môže byť dostupná od iných držiteľov rozhodnutia o registrácii).
- Vždy majte nalepenú len jednu náplast' Rivastigminu 3M Health Care Ltd. a náplast' vymeňte za novú po 24 hodinách.

Počas liečby váš lekár môže upraviť dávku, aby zodpovedala vašim osobným potrebám.

Ak ste nepoužili náplast' počas troch dní, nepoužite ďalšiu náplast', kým sa neporekzprávate so svojim lekárom. Liečbu transdermálnymi náplast'ami možno znovu začať s rovnakou dávkou, ak sa ich používanie neprerušilo na viac ako tri dni. Inak lekár opäť začne vašu liečbu Rivastigminom 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

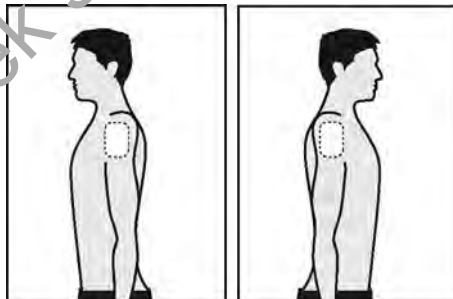
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. možno používať s jedlom, nápojmi a alkoholom.

Kam nalepiť transdermálnu náplast' Rivastigminu 3M Health Care Ltd.

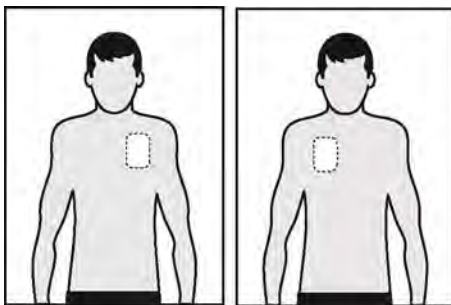
- Pred použitím náplasti si overte, či je vaša koža čistá, suchá a neochlpená, zbavená zasypu, oleja, zvlhčovadla alebo telového mlieka, ktoré by mohli zabrániť v správnom prilnutí náplasti na kožu, bez poranení, vyrážok a/alebo známk podráždenia.
- **Pozorne odstráňte akúkoľvek už nalepenú náplast' predtým, ako si nalepíte novú náplast'.** Viacero náplastí nalepených na tele vás môže vystaviť účinku nadmerného množstva tohto lieku, čo by mohlo byť nebezpečné.
- Nalepte **JEDNU** náplast' denne na **LEN JEDNO** z možných miest znázornených na obrázkoch nižšie:

Každých 24 hodín odlepte predošlú náplast' predtým, ako si nalepíte JEDNU novú náplast' na LEN JEDNO z nasledujúcich možných miest.

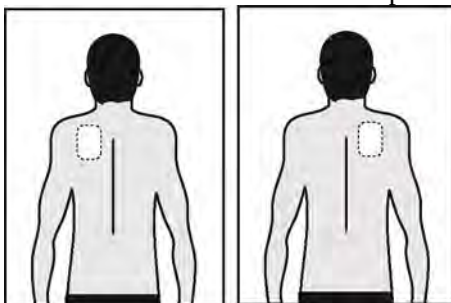
- horná časť ľavého ramena **alebo** horná časť pravého ramena



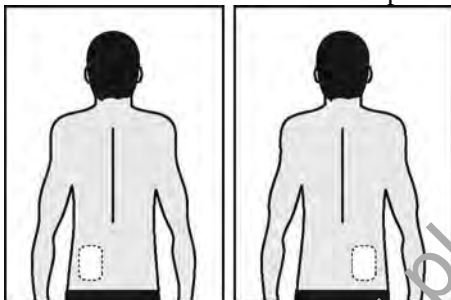
- ľavá horná časť hrudníka **alebo** pravá horná časť hrudníka (**vyhýbajte sa prsníkom**)



- ľavá horná časť chrbta **alebo** pravá horná časť chrbta



- ľavá dolná časť chrbta **alebo** pravá dolná časť chrbta



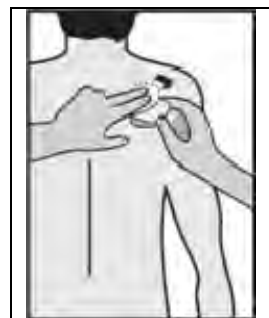
Keď budete vymieňať náplasť, musíte odlepiť náplasť z predošlého dňa skôr, ako nalepíte novú náplasť zakaždým na iné miesto na koži (napríklad jeden deň na pravú a ďalší deň na ľavú časť tela, jeden deň na hornú a ďalší deň na dolnú časť tela). Nenalepte novú náplasť na to isté miesto na koži dvakrát počas 14 dní.

Ako nalepiť transdermálnu náplasť Rivastigminu 3M Health Care Ltd.

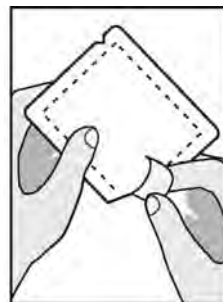
Náplasti Rivastigminu 3M Health Care Ltd. sú tenké, nepriehľadné plastické náplasti, ktoré sa prilepia na kožu. Každá náplasť je zatavená vo vrecku, ktoré ju chráni dovtedy, kým budete pripravený ju použiť. Otvorte vrecko a vyberte náplasť až bezprostredne pred jej použitím.

Opatrne odlepte použitú náplasť skôr, ako nalepíte novú.

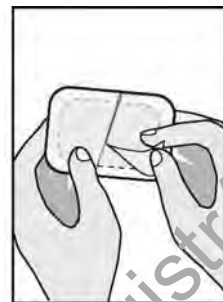
Pacienti, ktorí začínajú liečbu po prvý raz, a pacienti, ktorí znovu začínajú používať Rivastigminu 3M Health Care Ltd. po prerušení liečby, začnite, prosím, s druhým obrázkom.



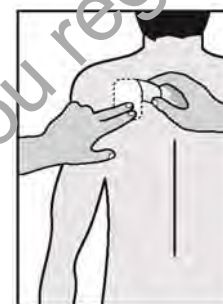
- Každá náplast' je zatavená vo vlastnom ochrannom vrecku. Vrecko otvorte len vtedy, keď ste pripravený použiť náplast'. Rozstrihnite vrecko pozdĺž vybodkovanej čiary a vyberte náplast' z vrečka.



- Lepiacu stranu náplasti pokrýva ochranná fólia. Stiahnite jednu stranu ochrannej fólie a nedotýkajte sa prstami lepiacej časti náplasti.



- Priložte lepiacu stranu náplasti na hornú alebo dolnú časť chrbta, hornú časť ramena alebo hrudníka a potom odstráňte druhú časť ochrannej fólie.



- Potom dlaňou ruky pevne pritláčajte náplast' na miesto aspoň 30 sekúnd, aby bolo isté, že okraje náplasti dobre priliehajú.



Ak vám to pomôže, môžete si napríklad deň v týždni zapísať na náplast' tenkým guličkovým perom.

Náplast' má byť nalepená nepretržite, až kým nie je čas nahradiť ju novou náplast'ou. Možno si pri lepení novej náplasti budete chcieť vyskúšať rôzne miesta, aby ste zistili, ktoré vám najviac vyhovujú a kde sa oblečenie nešúcha o náplast'.

Ako odstrániť transdermálnu náplast' Rivastigminu 3M Health Care Ltd.

Zľahka potiahnite jeden okraj náplasti, aby ste ju pomaly odlepili z kože. Ak vám na koži zostane zvyšok lepiacej vrstvy, odstráňte ho opatrným umytím miesta teplou vodou a jemným mydlom alebo pomocou detského oleja. Alkohol alebo iné tekuté rozpúšťadlá (odlakovač na nechty alebo iné rozpúšťadlá) sa nemajú používať.

Po odstránení náplasti si umyte ruky mydlom a vodou. Pri kontakte s očami alebo pri sčervnení očí po zaobchádzaní s náplast'ou si oči okamžite vypláchnite veľkým množstvom vody a ak príznaky neustúpia, poraďte sa s lekárom.

Môžete používať transdermálnu náplasť Rivastigminu 3M Health Care Ltd., keď sa kúpete, plávate alebo ste na slnku?

- Kúpanie, plávanie alebo sprchovanie by nemalo mať vplyv na náplasť. Overte si, či sa náplasť počas takýchto činností neuvoľnila.
- Nevystavte náplasť na dlhší čas vonkajším zdrojom tepla (napríklad silnému slnečnému svetlu, saune, soláriu).

Čo urobiť, ak sa náplasť odlepí

Ak sa náplasť odlepí, nalepte si na zvyšok dňa novú náplasť, potom ju na ďalší deň vymeňte v rovnakom čase ako zvyčajne.

Kedy a ako dlho používať transdermálnu náplasť Rivastigminu 3M Health Care Ltd.

- Ak má byť liečba pre vás prospešná, musíte každý deň použiť novú náplasť, podľa možnosti v rovnakom dennom čase.
- Vždy majte nalepenú len jednu náplasť Rivastigminu 3M Health Care Ltd. a náplasť vymeňte za novú po 24 hodinách.

Ak použijete viac Rivastigminu 3M Health Care Ltd., ako máte

Ak omylom použijete viac ako jednu náplasť, odlepte si všetky náplasti z kože a potom informujte svojho lekára, že ste omylom použili viac ako jednu náplasť. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie. U niektorých ľudí, ktorí omylom užili priveľa Rivastigminu 3M Health Care Ltd., sa vyskytlo nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, vysoký tlak krvi a halucinácie. Môže sa tiež vyskytnúť pomalý tep srdca a mdloby.

Ak zabudnete použiť Rivastigminu 3M Health Care Ltd.

Ak zistíte, že ste zabudli použiť náplasť, ihneď si ju nalepte. Ďalšiu náplasť môžete použiť na ďalší deň vo zvyčajnom čase. Nepoužite dve náplasti, aby ste nahradili vynechanú náplasť.

Ak prestanete používať Rivastigminu 3M Health Care Ltd.

Ak prestanete používať náplasti, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa u vás môžu vyskytnúť častejšie na začiatku používania lieku alebo keď sa vám zvýši dávka. Tieto vedľajšie účinky zvyčajne pomaly vymiznú, keď si vaše telo zvykne na liek.

Odlepte si náplasť a ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ktorý sa môže vyvinúť na závažný:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Zníženie chuti do jedenia
- Závraty
- Rozrušenosť alebo ospalosť
- Inkontinencia moču (neschopnosť dostatočne udržať moč)

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Ťažkosti so srdcovým rytmom, napríklad pomalý tep srdca
- Videnie vecí, ktoré v skutočnosti nie sú (halucinácie)
- Vred žalúdka
- Odvodnenie (prílišná strata tekutiny)
- Hyperaktivita (nadmerná činnosť, nepokoj)
- Agresivita

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Pády

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- Stuhnutosť ramien alebo nôh
- Tras rúk

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Alergická reakcia v mieste použitia náplasti, napríklad pľuzgiere alebo zápal kože
- Prejavy Parkinsonovej choroby sa zhoršia – napríklad tras, stuhnutosť a šuchtavá chôdza
- Zápal podžalúdkovej žľazy – k príznakom patrí silná bolesť v hornej časti brucha, často sprevádzaná nutkaním na vracanie alebo vracaním
- Rýchly alebo nepravidelný tep srdca
- Vysoký tlak krvi
- Záchvaty kŕčov
- Poruchy funkcie pečene (žltá koža, zožltnutie očných bielok, neobvyklé stmavnutie moču alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie, vracanie, únava a strata chuti do jedla)
- Zmeny v testoch, ktoré ukazujú, ako dobre funguje pečeň
- Nepokoj

Odlepte si náplasť a ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete niektorý z vedľajších účinkov uvedených vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky pozorované pri kapsliach alebo perorálnom roztoku Rivastigminu 3M Health Care Ltd., ktoré sa môžu vyskytnúť pri náplastiach.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Nadmerné slinenie
- Zníženie chuti do jedla
- Nepokoj
- Celková nevoľnosť
- Tras alebo zmätenosť
- Zvýšené potenie

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Nepravidelný tep srdca (napríklad rýchly tep srdca)
- Nespavosť
- Náhodné pády

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Záchvaty kŕčov
- Vred tenkého čreva
- Bolesť na hrudi – môže ju spôsobiť kŕč srdca

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- Vysoký tlak krvi
- Zápal podžalúdkovej žľazy – k príznakom patrí silná bolesť v hornej časti brucha, často sprevádzaná nutkaním na vracanie alebo vracaním
- Krvácanie do tráviacej sústavy – prejavuje sa ako krv v stolici alebo pri vracaní
- Videnie vecí, ktoré nie sú (halucinácie)
- Silné vracanie u niektorých ľudí spôsobilo natrhnutie trubice spájajúcej ústa so žalúdkom (pažerák)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného**

systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nepoužite náplast, ktorá je poškodená alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.
- Náplast po odlepení zložte napoly lepiacou stranou dovnútra a stlačte. Vložte použitú náplast naspäť do vrecka a zahodte ju tak, aby sa nedostala do rúk detí. Po odstránení náplasti sa nedotýkajte prstami očí a umyte si ruky mydlom a vodou. Ak sa vo vašej obci domový odpad spaľuje, môžete zahodiť náplast do domového odpadu. Inak vráťte použité náplasti do lekárne, najlepšie v pôvodnom obale.

Nelikvidujte žiadne lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rivastigmine 3M Health Care Ltd. obsahuje

- Liečivo je rivastigmín.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermálne náplasti: Každá náplast uvoľňujúca 4,6 mg rivastigmínu za 24 hodín má veľkosť 4,15 cm² a obsahuje 7,17 mg rivastigmínu.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermálne náplasti: Každá náplast uvoľňujúca 9,5 mg rivastigmínu za 24 hodín má veľkosť 8,3 cm² a obsahuje 14,33 mg rivastigmínu.
- Ďalšie zložky sú polyester, etylvinylacetát, adhezívny akrylátový kopolymér a izopropylmyristát.

Ako vyzerá Rivastigmine 3M Health Care Ltd. a obsah balenia

Transdermálne náplasti sú obdĺžnikové s oblými rohmi a veľkosti asi 2,5 cm krát 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermálna náplast) alebo 3,5 cm krát 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermálna náplast).

Každá náplast pozostáva z troch vrstiev: krycej vrstvy, adhezívnej vrstvy obsahujúcej liečivo a transparentnej oddeliteľnej uvoľňujúcej vrstvy. Krycia vrstva je transparentná až priehľadná s označením „R5“ (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermálna náplast) alebo „R10“ (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermálna náplast).

Jedna transdermálna náplast je zatavená v jednom vrecku. Náplasti sú dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 30, 60 a 90 vreciek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie