

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En transdermalni obliž sprosti 4,6 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž velikosti 4,15 cm² vsebuje 7,17 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Pravokotni, približno 2,5 cm krat 1,8 cm veliki obliži z zaobljenimi vogali. En obliž je sestavljen iz odstranljive, prozorne opne, iz funkcijske plasti, ki vsebuje matriks "zdravilo-v-adhezivu" (DIA – drug-in-adhesive), in iz zaščitne krovne plasti. Krovna plast je prozorna do prosojna in označena z oznako "R5" v ponavljajočem se vzorcu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Tako kot pri uvedbi kateregakoli zdravila bolniku z demenco, se sme zdravljenje z rivastigminom začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo bolniku redno dajal zdravilo in spremljal zdravljenje.

Odmerjanje

transdermalni obliži	hitrost sproščanja rivastigmina na 24 ur <i>in vivo</i>
Rivastigmin 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Dovoljenje za promet za zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermalni obliž trenutno ni na razpolago, čeprav obstaja možnost, da imajo to jakost na razpolago drugi imetniki dovoljenja za zdravila.

Začetni odmerek

Zdravljenje se začne z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Vzdrževalni odmerek

Če bolnik ta odmerek po presoji lečečega zdravnika dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih odmerek 4,6 mg/24 h zvišati na 9,5 mg/24 h, kar je priporočeni dnevni učinkoviti odmerek. S tem odmerkom naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi.

Zviševanje odmerka

9,5 mg/24 h je priporočeni dnevni učinkoviti odmerek, s katerim naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, lahko po najmanj šestih mesecih zdravljenja z odmerkom 9,5 mg/24 h lečeči zdravnik razmisli o zvišanju odmerka na 13,3 mg/24 h, in sicer pri bolnikih, pri katerih kaže, da je med zdravljenjem s priporočenim dnevnim učinkovitim odmerkom 9,5 mg/24 h prišlo do pomembnega kognitivnega poslabšanja (na primer do poslabšanja rezultata MMSE) in/ali funkcionalnega upada (po zdravnikovi presoji) (glejte poglavje 5.1).

Klinične koristi rivastigmina je treba ponovno ocenjevati v rednih presledkih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi v primeru, da pri uporabi optimalnega odmerka ni več znakov terapevtskih koristi.

Če pride do gastrointestinalnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ti neželeni učinki ne izzvenijo. Zdravljenje s transdermalnim obližem lahko nadaljujemo z istim odmerkom, če zdravljenje ni bilo prekinjeno za več kot tri dni. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Prehod z zdravljenja s kapsulami ali peroralno raztopino na zdravljenje z obliži

Glede na to, da je izpostavljenost rivastigminu primerljiva pri peroralni in transdermalni aplikaciji (glejte poglavje 5.2), lahko bolniki, ki se zdravijo s kapsulami ali peroralno raztopino rivastigmina, preidejo na zdravljenje s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. na naslednji način:

- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 3 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 6 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki dobro prenaša rivastigmin peroralno v odmerku 9 mg/dan in odmerka ne spreminja, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 h. Če pa peroralnega odmerka 9 mg/dan ne prenaša dobro ali mora velikost odmerka spreminjati, je priporočen prehod na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 12 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 h.

Če bolnik po prehodu na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h ta odmerek dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih zvišati odmerek s 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h, kar je priporočeni učinkoviti odmerek.

Prvi transdermalni obliž je priporočljivo namestiti na dan, ki sledi dnevni zadnjega peroralnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

- **Pediatrična populacija:** Zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. ni smiselno uporabljati za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni pri pediatrični populaciji.
- **Bolniki s telesno maso manjšo od 50 kg:** Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je pri zviševanju odmerka nad priporočeni učinkoviti odmerek 9,5 mg/24 h potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.
Okvara jeter: Pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah, kar so opažali pri uporabi peroralnih oblik zdravila, natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter lahko število neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah, kar so opažali pri uporabi peroralnih oblik zdravila, natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic lahko število

neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Transdermalne obliže je treba enkrat na dan namestiti na čist, suh, neporaščen in nepoškodovan predel kože na zgornjem ali spodnjem delu hrbta, na nadlakti ali na prsih, na mesto, ki ga ne drgnejo oblačila. Na stegno ali na trebuh transdermalnega obliža ni priporočljivo nameščati, ker so opazili zmanjšano biološko uporabnost rivastigmina v primerih namestitve na te predele.

Transdermalnega obliža se ne sme namestiti na pordelo, razdraženo ali porezano/spraskano kožo. Da bi kar najbolj zmanjšali možnost draženja kože, se transdermalnega obliža ne sme ponovno namestiti na isti predel kože v roku 14 dni.

Bolnike in negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo zdravila:

- Vsak dan je treba pred nameščanjem novega obliža odstraniti obliž predhodnega dne (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba po 24 urah zamenjati z novim. Nameščen sme biti samo en obliž naenkrat (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba z dlanjo čvrsto pritiskati na kožo najmanj 30 sekund, dokler se obliž dobro ne prilepijo.
- Če se obliž odlepi, je treba namestiti nov obliž za preostanek tega dne, nato pa novi obliž naslednji dan zamenjati ob istem času kot običajno.
- Obliž je mogoče uporabljati v vsakdanjih situacijah, tudi med kopanjem in v vročem vremenu.
- Obliža se ne sme izpostavljati zunanjim virom toplote (na primer prekomernemu sončenju, savni, solariju) za daljši čas.
- Obliža se ne sme rezati na manjše dele.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo ugotovljeno preobčutljivost na zdravilno učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženi neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov, posebno ob spremembah odmerka. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 4,5 mg/24 h.

Preveliko odmerjanje zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju zdravila

Zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju transdermalnih obližev z rivastigminom je prišlo do resnih neželenih učinkov; v nekaterih primerih je bila potrebna hospitalizacija, redko pa je prišlo do smrtnega izida (glejte poglavje 4.9). V večini primerov nepravilne uporabe zdravila in napak pri odmerjanju je šlo za to, da bolniki niso odstranili starega obliža, ko so namestili novega, in da so večkrat uporabljali več kot en obliž. Bolnike in njihove negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo transdermalnega obliža Rivastigmin 3M Health Care Ltd. (glejte poglavje 4.2).

Prebavne motnje

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki so pogostejši pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Zmanjšanje telesne mase

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo lahko hujšajo v času jemanja zaviralcev holinesteraze, tudi rivastigmina. Med zdravljenjem s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je treba spremljati bolnikovo telesno maso.

Drugi neželeni učinki

Previdnost je potrebna pri predpisovanju transdermalnih obličev Rivastigmin 3M Health Care Ltd.:

- bolnikom s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8)
- bolnikom z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikom z nagnjenostjo k tem boleznim, ker rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline (glejte poglavje 4.8)
- bolnikom, ki so nagnjeni k zapori sečnih izvodil in k epileptičnim napadom, ker holino in učinki lahko sprožijo te bolezni ali njihovo poslabšanje
- bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Reakcije na mestu apliciranja na kožo

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Bolnike in negovalce je treba na to opozoriti.

Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obližo rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do diseminirane kožne preobčutljivostne reakcije ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Rivastigmin lahko poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome.

Po rokovanju s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se ne sme dotikati oči (glejte poglavje 5.3). Po odstranjevanju obliža je treba roke umiti z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik z očmi ali če po rokovanju s transdermalnim obližem oči postanejo rdeče, jih je treba takoj izprati z veliko vode in poiskati zdravniško pomoč, če simptomi ne izzvenijo.

Posebne skupine bolnikov:

- Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili (glejte poglavje 4.2). Tem bolnikom je treba odmerek titrirati previdno in jih skrbno spremljati glede neželenih učinkov (na primer pretirane navzee ali bruhanja) ter v primeru, da pride do teh neželenih učinkov, razmisliti o znižanju vzdrževalnega odmerka na 4,6 mg/24 h.

- Okvara jeter: Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih velja razmisliti o tem, da je začetni odmerek 4,6 mg/24 h za njih lahko tudi **najvišji** odmerek.
- Okvara ledvic: Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih velja razmisliti o tem, da je začetni odmerek 4,6 mg/24 h za njih lahko tudi najvišji odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja.

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov (tipa sukcinilholina) med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasnih prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil.

Med peroralnim rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje peroralnega rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in peroralnega rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Sočasna uporaba rivastigmina s katerim od pogosto predpisanih zdravil, kot so antacidi, antiemetiki, antidiabetiki, antihipertenzivi z osrednjim delovanjem, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, inotropne učinkovine, antianginiki, nesteroidne protivnetne učinkovine, estrogeni, analgetiki, benzodiazepini in antihistaminiki ni bila povezana s spremembami kinetike rivastigmina ali s povečanim tveganjem za klinično pomembne neželene učinke.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo ni kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnih učinkov na plodnost ali razvoj zarodka ali ploda, razen pri odmerkih, povezanih s toksičnostjo za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči sinkopo ali delirij. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Med neželenimi učinki, ki so jih opažali pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom, so najbolj pogoste kožne reakcije na mestu apliciranja (običajno blaga do zmerna rdečina kože na mestu apliciranja). Naslednji najbolj pogosti neželeni učinki so gastrointestinalne narave in vključujejo tudi navzeo in bruhanje.

V Preglednici 1 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V Preglednici 1 so navedeni neželeni učinki o katerih so poročali pri 854 bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih v okviru randomiziranih dvojno slepih, s placebom in aktivno kontroliranih kliničnih študij s transdermalnimi obliži z rivastigminom, ki so trajale od 24 do 48 tednov, in neželeni učinki po podatkih iz obdobja trženja zdravila.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	anoreksija, zmanjšan apetit
občasni	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	tesnoba, depresija, delirij, agitacija
občasni	agresivnost
pogostnost neznana	halucinacije, nemir
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol, sinkopa, omotičnost
občasni	psihomotorična hiperaktivnost
zelo redki	ekstrapiramidni simptomi
pogostnost neznana	poslabšanje Parkinsonove bolezni, konvulzije
Srčne bolezni	
občasni	bradikardija
pogostnost neznana	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, tahikardija, bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
pogostnost neznana	hipertenzija
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu
občasni	razjeda želodca
pogostnost neznana	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogostnost neznana	hepatitis, zvišani jetrni funkcijski testi
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaj
pogostnost neznana	srbenje, eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis, diseminirana kožna preobčutljivostna reakcija
Bolezni sečil	
pogosti	urinska inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	kožne reakcije na mestu aplikacije (npr. rdečina na mestu aplikacije, srbenje na mestu aplikacije, oteklina na mestu aplikacije, dermatitis na

	mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije), astenična stanja (npr. utrujenost, astenija), zvišana telesna temperatura, zmanjšanje telesne mase
redki	padec

Opis izbranih neželenih dogodkov

Kadar so v eni od zgoraj navedenih študij, s placebom kontrolirani študiji, uporabljali odmerke, ki so bili višji od 13,3 mg/24 h, so opazili nespečnost in popuščanje srca pogosteje kot pri odmerku 13,3 mg/24 h ali pri placebo, kar nakazuje odvisnost od velikosti odmerka. Vendar pa se ti dogodki niso pojavljali pogosteje pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom 13,3 mg/24 h v primerjavi s placebom.

Naslednje neželene učinke so opazili samo pri uporabi kapsul in peroralne raztopine z rivastigminom, ne pa v kliničnih študijah s transdermalnimi obliži z rivastigminom: somnolenco, splošno slabo počutje, tremor, zmedenost, povečano potenje (pogosto); razjede dvanajstnika, angino pektoris (redko); krvavitev v prebavila (zelo redko); in nekaj primerov hudega bruhanja, ki je bilo povezano z rupturo požiralnika (pogostnost neznana).

Draženje kože

V 24-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji so kožne reakcije pri vsakem obisku ovrednotili s pomočjo lestvice za oceno draženja kože, s katero so ocenili stopnjo rdečine, otekline, luščenja, kožnih razpok, srbenja in bolečine/zbadanja/pekočega občutka na mestu aplikacije. Najpogosteje opaženi simptom je bila rdečina, ki je pri veliki večini bolnikov izginila v 24 urah. V 24-tedenski dvojno slepi študiji so bili najbolj pogosto opaženi simptomi (po lestvici ocene draženja kože) s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h zelo blaga (21,8 %), blaga (12,5 %) ali zmerna (6,5 %) rdečina ali zelo blaga (11,9 %), blaga (7,3 %) ali zmerno (5,0 %) srbenje. Najpogosteje opažena huda simptoma s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h sta bila srbenje (1,7 %) in rdečina (1,1 %). Večina kožnih reakcij je bila omejena na mesto aplikacije. Zaradi kožnih reakcij je zdravljenje prekinilo le 2,4 % bolnikov v skupini s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h.

V 48-tedenski, aktivno kontrolirani klinični študiji so primere kožnih reakcij zabeležili kot neželene učinke, o katerih so poročali bolniki ali negovalci. Najbolj pogoste oblike kožnih reakcij, o katerih so poročali v prvih 24 tednih dvojno slepega obdobja s transdermalnimi obliži z rivastigminom 13,3 mg/24 h in s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h, so bile rdečina na mestu aplikacije (5,7 % v primerjavi s 4,0 %) in srbenje na mestu aplikacije (3,6 % v primerjavi z 2,8 %). Odstotek bolnikov z navedenimi težavami se je sčasoma (po več kot 24-tedenski uporabi) znižal tako v skupini, v kateri so uporabljali transdermalni obliž z rivastigminom 13,3 mg/24 h, kot tudi v skupini, v kateri so uporabljali transdermalni obliž z rivastigminom 9,5 mg/24 h: rdečina na mestu aplikacije (0,8 % v primerjavi z 1,6 %) in srbenje na mestu aplikacije (0,4 % v primerjavi z 1,2 %). Zaradi srbenja na mestu aplikacije je zdravljenje prekinilo 1,1 % bolnikov iz vsake od zdravljenih skupin v celotnem 48-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja. Reakcije na mestu aplikacije so bile večinoma blage do zmerno izražene, kot hude jih je opredelilo manj kot 2 % bolnikov.

Netoščne primerjave pogostnosti opisanih kožnih reakcij med obema študijama ni mogoče opraviti, ker se metodi zbiranja podatkov med študijama razlikujeta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja peroralnega rivastigmina ni bila povezana z

nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom. Kadar so se simptomi pojavili, so obsegali navzeo, bruhanje in drisko, hipertenzijo ali halucinacije. Zaradi znanega vagotoničnega učinka holinesteraznih zaviralcev na srčni utrip se lahko pojavita tudi bradikardija in/ali sinkopa. V enem primeru je bolnik zaužil 46 mg peroralnega rivastigmina; po konservativnem zdravljenju je v 24 urah povsem okreval. V obdobju trženja zdravila so poročali o prevelikem odmerjanju s transdermalnimi obliži z rivastigminom, do česar je prišlo zaradi nepravilne uporabe/odmerjanja (nameščenih več obližev hkrati). Značilni simptomi, o katerih so poročali pri teh primerih, so podobni kot pri primerih prevelikega odmerjanja peroralnih oblik z rivastigminom.

Zdravljenje

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 3,4 ure in trajanje zaviranja acetilholinesteraze okrog 9 ur, v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka priporočamo takojšnjo odstranitev vseh transdermalnih obližev Rivastigmin 3M Health Care Ltd.. Bolniku se v naslednjih 24 urah ne sme namestiti novih transdermalnih obližev. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi lahko rivastigmin izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrugi uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF s peroralnim rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih s peroralnim rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija aktivnosti AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost transdermalnih obližev z rivastigminom pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so dokazali v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njenem odprtem podaljškju ter v 48-tedenski dvojno slepi primerjalni študiji.

24-tedenska študija, kontrolirana s placebom

Bolniki, vključeni v s placebom kontrolirano študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 20. Učinkovitost so ugotavljali z uporabo neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja, ki so jih izvajali v rednih presledkih med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, Zdravnikova ocena spremembe bolezni po Kooperativni študiji Alzheimerjeve bolezni, vsestranska globalna ocena

bolnika, ki jo poda zdravnik ob upoštevanju negovalčeve ocene) in ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ocena vsakodnevnih aktivnosti po Kooperativni študiji Alzheimerjeve bolezni, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, med drugim osebne higijene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanja zmožnosti orientacije v okolju kot tudi ukvarjanja z denarnimi zadevami). 24-tedenski rezultati teh treh metod ocenjevanja so zbrani v Preglednici 2.

Preglednica 2

	Rivastigmin transdermalni obliži 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin kapsule 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
Skupina ITT-LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Povprečje ob izhodišču ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 7,8
Vrednost p proti placebu	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Povprečna ocena ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Vrednost p proti placebu	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Povprečje ob izhodišču ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Vrednost p proti placebu	0,012* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 proti placebu

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

¹ Na podlagi ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščno vrednostjo kot sospremenljivko. Negativna sprememba na ADAS-Cog lestvici pomeni izboljšanje. Pozitivna sprememba na ADCS-ADL lestvici pomeni izboljšanje.

² Na podlagi testa CMH (van Elterenovega testa) analize po kategorijah za posamezne države. Ocena <4 na lestvici ADCS-CGIC pomeni izboljšanje.

Rezultati bolnikov s klinično pomembnim odzivom iz 24-tedenske s placebom kontrolirane študije so navedeni v preglednici 3. Klinično pomembno izboljšanje je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje na ADAS-Cog lestvici za vsaj 4 točke, brez poslabšanja v razvrstitvi ADCS-CGIC in brez poslabšanja na lestvici ADCS-ADL.

Preglednica 3

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)		
	Rivastigmin transdermalni obliži 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin kapsule 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
Skupina ITT-LOCF			
Izboljšanje na ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja pri ADCS-CGIC in ADCS-	17,4	19,0	10,5

ADL			
Vrednost p proti placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 proti placebo

Kot nakazuje modeliranje kompartmentov, je izpostavljenost zdravilu iz transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h podobna kot pri peroralnem odmerku približno 12 mg/dan.

48-tedenska študija, kontrolirana z aktivnim primerjalnim zdravilom

Bolniki, vključeni v aktivno kontrolirano študijo, so imeli začetni rezultat MMSE ob izhodišču med 10 in 24. Študija je bila zasnovana za primerjavo učinkovitosti transdermalnega obliža 13,3 mg/24 h z učinkovitostjo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h v 48-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja bolnikov z Alzheimerjevo demenco, pri katerih je po začetnem 24-48-tedenskem obdobju odprtega zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom z uporabo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h prišlo do funkcionalnega in kognitivnega upada. Funkcionalni upad so ocenjevali raziskovalci, kognitivni upad pa je bil opredeljen kot zmanjšanje rezultata pri MMSE za več kot 2 točki od predhodnega obiska ali kot zmanjšanje rezultata za več kot 3 točke od izhodišča. Učinkovitost so ugotovljali z metodama ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti) in ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, ocena zahtevnejših vsakodnevnih aktivnosti), s katero je mogoče oceniti bolnikove sposobnosti izvajanja aktivnosti, med katere sodijo ukvarjanje z denarnimi zadevami, pripravljanje obrokov, nakupovanje, zmožnosti orientacije v okolju in samostojnost do te mere, da je bolnika mogoče pustiti brez nadzora. 48-tedenski rezultati teh dveh metod ocenjevanja so zbrani v preglednici 4.

Preglednica 4

Skupina/obisk		Rivastigmin 13,3 mg/24 h		Rivastigmin 9,5 mg/24 h		Rivastigmin 13,3 mg/24 h		Rivastigmin 9,5 mg/24 h	
		n	povprečje	n	povprečje	DLSM	95% IZ	vrednost p	
ADAS-Cog									
metoda LOCF	izhodiščna vrednost	264	34,4	268	34,9				
	po 48 tednih dvojno slepega zdravljenja,	264	38,5	268	39,7				
	sprememba	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
metoda LOCF	izhodiščna vrednost	265	27,5	271	25,8				
	po 48 tednih	265	23,1	271	19,6				
	sprememba	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

IZ – interval zaupanja

DLSM – razlika po metodi najmanjših kvadratov (angl. difference in least square means)

LOCF – metoda prenosa zadnje ocene naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

ocene pri lestvici ADAS-cog: negativna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža Rivastigmin 13,3 mg/24 h kot pri uporabi obliža Rivastigmin 9,5 mg/24 h.

ocene pri lestvici ADCS-IADL: pozitivna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža Rivastigmin 13,3 mg/24 h kot pri uporabi obliža Rivastigmin 9,5

mg/24 h.

N je število bolnikov, ki so opravili izhodiščno ocenjevanje (zadnje ocenjevanje v fazi odprtega zdravljenja) in še najmanj 1 ocenjevanje za tem (za vrednost, ki jo je mogoče uporabiti pri metodi LOCF)

Vrednosti razlik po metodi najmanjših kvadratov (DLSM), 95 % IZ in vrednosti p temeljijo na modelu ANCOVA (analizi kovariance) s prilagajanjem na državo in izhodiščno oceno pri lestvici ADAS-cog

* $p < 0,05$

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rivastigminom za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se iz transdermalnih obližev z rivastigminom absorbira počasi. Po prvem odmerjanju doseže merljive koncentracije v plazmi po odzivnem času 0,5-1 ure. C_{max} doseže po 1-16 urah, nato koncentracija v plazmi počasi upada v preostalem času 24-urnega obdobja aplikacije. Po večkratnem odmerjanju (tako da doseže stanje dinamičnega ravnovesja) se po zamenjavi prehodnega transdermalnega obliža z novim koncentracija v plazmi najprej počasi zmanjšuje v povprečju približno 40 minut, dokler hitrost absorpcije iz novega transdermalnega obliža ne preseže hitrosti izločanja, tako da koncentracija v plazmi začne spet naraščati do novega vrha, ki ga doseže v približno 8 urah. V stanju dinamičnega ravnovesja je spodnja meja fluktuacije koncentracije približno 50 % vrednosti zgornje meje, v nasprotju s peroralnim odmerjanjem, pri katerem se koncentracije med odmerjanji znižajo praktično na nič. Čeprav manj izrazito kot pri peroralnem odmerjanju, se je pri stopnjevanju z odmerka 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h oziroma na 13,3 mg/24 h izpostavljenost rivastigminu (C_{max} in AUC) nesorazmerno povečala za faktor 2,6 oziroma 4,3. Fluktuacijski indeks (FI), ki izraža relativno razliko med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami ($(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$; pri tem je C_{avg} povprečna koncentracija v obdobju odmerjanja), je bil 0,58 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 4,6 mg/24 h, 0,77 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 9,5 mg/24 h in 0,72 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 13,3 mg/24 h, kar kaže na veliko manjšo fluktuacijo od najnižjih do najvišjih koncentracij kot pri peroralnem odmerjanju (FI = 3,96 za odmerjanje 6 mg/dan in 4,15 za odmerjanje 12 mg/dan).

Glede koncentracij, ki jih rivastigmin dosega v plazmi v obdobju 24 ur, odmerka rivastigmina, ki se v 24 urah sprosti iz transdermalnega obliža (v mg/24 h), ni mogoče neposredno enačiti s količino rivastigmina (v mg), ki jo vseuje kapsula.

Pri enkratnem odmerjanju je bila interindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov rivastigmina (normalizirana na odmerk/kg telesne mase) 43 % za C_{max} in 49 % za AUC_{0-24h} pri transdermalni aplikaciji v primerjavi s 74 % za C_{max} in 103 % za AUC_{0-24h} pri uporabi peroralne oblike. Interindividualna variabilnost v študiji dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco je bila največ 45 % za C_{max} in 43 % za AUC_{0-24h} po uporabi transdermalnega obliža v primerjavi z 71 % za C_{max} in 73 % za AUC_{0-24h} po aplikaciji peroralne oblike.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so opazovali razmerje med telesno maso in izpostavljenostjo zdravilni učinkovini (rivastigminu in presnovku NAP226-90) v stanju dinamičnega ravnovesja. V stanju dinamičnega ravnovesja so koncentracije pri bolniku s telesno maso 35 kg približno dvakrat tolikšne kot pri bolniku s telesno maso 65 kg, pri bolniku s telesno maso 100 kg pa pol manjše kot pri bolniku s telesno maso 65 kg. Zaradi vpliva telesne mase na izpostavljenost zdravilni učinkovini je potrebna posebna pozornost pri postopnem zviševanju odmerka bolnikom z zelo majhno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Izpostavljenost (AUC_{∞}) rivastigminu (in presnovku NAP226-90) je bila največja pri aplikaciji transdermalnega obliža na zgornji del hrbta, prsi ali nadlaket ter približno 20-30 % manjša pri aplikaciji na trebuh ali stegno.

Do pomembnega kopičenja rivastigmina ali presnovka NAP226-90 v plazmi bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo ni prišlo, razen koncentracij v plazmi, ki so bile drugi dan zdravljenja s transdermalnim obližem višje kot prvi dan.

Porazdelitev

Rivastigmin se šibko veže na beljakovine v plazmi (približno 40 %). Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja z navideznim razpolovnim časom izločanja iz plazme približno 3,4 ure po odstranitvi transdermalnega obliža. Izločanje je omejeno s hitrostjo absorpcije (flip-flop učinek), kar pojasnjuje daljši $t_{1/2}$ pri uporabi transdermalnih obližev (3,4 ure) v primerjavi s peroralnim ali intravenskim odmerjanjem (1,4 do 1,7 ure). Presnova poteka predvsem s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, do presnovka NAP226-90. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (<10 %). Raziskave *in vitro* in raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h, kar je v skladu z nelinearno nesorazmerno farmakokinetiko rivastigmina zaradi saturacije njegovega izločanja.

Razmerje med AUC_{∞} presnovka in izhodne učinkovine je bilo približno 0,7 po namestitvi transdermalnega obliža v primerjavi s 3,5 po peroralni aplikaciji zdravlila, kar nakazuje, da je bil metabolizem precej manj obsežen po dermalnem zdravljenju v primerjavi s peroralnim. Po aplikaciji transdermalnega obliža je nastajalo manj NAP226-90, verjetno zaradi odsotnosti predsistemske presnove (učinka prvega prehoda skozi jetra) za razliko od peroralne aplikacije.

Izločanje

Nespremenjeni rivastigmin najdemo v urinu samo v sledovih. Poglavitna pot izločanja po aplikaciji s transdermalnim obližem je izločanje skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko več (>90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % apliciranega odmerka se izloči z blatom.

Starejša populacija

Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so jih zdravili s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd., starost ni vplivala na izpostavljenost rivastigminu.

Okvara jeter

Pri osebah z okvaro jeter niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži z rivastigminom. Po peroralnem odmerjanju je bila C_{max} rivastigmina za približno 60 % večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

Pri osebah z okvaro ledvic niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži z rivastigminom. Po peroralnem odmerjanju sta bili C_{max} in AUC pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco in z zmerno ledvično okvaro rivastigmina več kot dvakrat večji kot pri zdravih osebah, pri osebah z Alzheimerjevo demenco in s težko ledvično okvaro pa ni bilo sprememb C_{max} in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti peroralnih in lokalnih ponavljajočih se odmerkov na miših, podganah, kuncih, psih in pritlikavih prašičkih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. Peroralno in lokalno odmerjanje je bilo v raziskavah na živalih omejeno zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, ki je 10^4 krat presegal dotedanjo klinično

izpostavljenost. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen.

V raziskavah peroralnega in lokalnega odmerjanja na miših in raziskavah peroralnega odmerjanja na podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom je bila približno enakovredna izpostavljenosti pri ljudeh pri uporabi kapsul in transdermalnih obližev z največjimi odmerki.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brijih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. Posebnih kožnih študij na brijih živalih niso opravili.

Transdermalni obliži z rivastigminom niso bili fototoksični. V nekaterih drugih študijah toksičnosti za kožo so opazili blag dražilni učinek na kožo laboratorijskih živali, vključno s kontrolnimi živalmi. To lahko nakazuje možnost, da bi transdermalni obliži z rivastigminom sprožili nastanek blage rdečine pri bolnikih. Ko so rivastigmin nanесли na oči kuncev v primarnih študijah draženja oči, je povzročil rdečino in otekanje očesne veznice, motnjave roženice in miozo, ki je vztrajala 7 dni. Zato se bolniki/egovalci ne smejo dotikati oči po rokovanju z obližem (glejte poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Krovna plast:

- poliester in etilvinilacetat

Adhezivni matriks zdravila:

- adhezivni akrilatni kopolimer

- izopropilmiristat

Opna za nadziranje sproščanja:

- poliester

6.2 Inkompatibilnosti

Da ne bi vplivali na lepljivost transdermalnega obliža, se na predel kože, ki je predviden za namestitev transdermalnega obliža, ne sme nanašati kreme, losijona ali pudra.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjajte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Toplotno zavarjene vrečke iz laminata, sestavljenega iz papirja/aluminija/kopolimera akrilonitril-metakrilata. Ena vrečka vsebuje en transdermalni obliž.

Na voljo so v pakiranjih po 7, 30, 60 in 90 vrečk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po uporabi transdermalni obliž prepognite na pol z lepljivo stranjo navznoter, vložite v originalno vrečko

in varno zavrzite nedosegljivo otrokom. Uporabljene in neuporabljene transdermalne obliže zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi ali jih vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En transdermalni obliž sprosti 9,5 mg rivastigmina na 24 ur. En transdermalni obliž velikosti 8,3 cm² vsebuje 14,33 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Transdermalni obliž

Pravokotni, približno 3,5 cm krat 2,6 cm veliki obliži z zaobljenimi vogali. En obliž je sestavljen iz odstranljive, prozorne opne, iz funkcijske plasti, ki vsebuje matriks "zdravilo-v-adhezivu" (DIA – drug-in-adhesive), in iz zaščitne krovne plasti. Krovna plast je prozorna do prosojna in označena z oznako "R10" v ponavljajočem se vzorcu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Tako kot pri uvedbi kateregakoli zdravila bolniku z demenco, se sme zdravljenje z rivastigminom začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo bolniku redno dejal zdravilo in spremljal zdravljenje.

Odmerjanje

transdermalni obliži	hitrost sproščanja rivastigmina na 24 ur <i>in vivo</i>
Rivastigmin 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*Dovoljenje za promet za zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h transdermalni obliž trenutno ni na razpolago, čeprav obstaja možnost, da imajo to jakost na razpolago drugi imetniki dovoljenja za zdravila.

Začetni odmerek

Zdravljenje se začne z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Vzdrževalni odmerek

Če bolnik ta odmerek po presoji lečečega zdravnika dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih odmerek 4,6 mg/24 h zvišati na 9,5 mg/24 h, kar je priporočeni dnevni učinkoviti odmerek. S tem odmerkom naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi.

Zviševanje odmerka

9,5 mg/24 h je priporočeni dnevni učinkoviti odmerek, s katerim naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, lahko po najmanj šestih mesecih zdravljenja z odmerkom 9,5 mg/24 h lečeči zdravnik razmisli o zvišanju odmerka na 13,3 mg/24 h, in sicer pri bolnikih, pri katerih kaže, da je med zdravljenjem s priporočenim dnevnim učinkovitim odmerkom 9,5 mg/24 h prišlo do pomembnega kognitivnega poslabšanja (na primer do poslabšanja rezultata MMSE) in/ali funkcionalnega upada (po zdravnikovi presoji) (glejte poglavje 5.1).

Klinične koristi rivastigmina je treba ponovno ocenjevati v rednih presledkih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi v primeru, da pri uporabi optimalnega odmerka ni več znakov terapevtskih koristi.

Če pride do gastrointestinalnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ti neželeni učinki ne izzvenijo. Zdravljenje s transdermalnim obližem lahko nadaljujemo z istim odmerkom, če zdravljenje ni bilo prekinjeno za več kot tri dni. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Prehod z zdravljenja s kapsulami ali peroralno raztopino na zdravljenje z obliži

Glede na to, da je izpostavljenost rivastigminu primerljiva pri peroralni in transdermalni aplikaciji (glejte poglavje 5.2), lahko bolniki, ki se zdravijo s kapsulami ali peroralno raztopino rivastigmina, preidejo na zdravljenje s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. na naslednji način:

- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 3 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 6 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki dobro prenaša rivastigmin peroralno v odmerku 9 mg/dan in odmerka ne spreminja, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 h. Če pa peroralnega odmerka 9 mg/dan ne prenaša dobro ali mora velikost odmerka spreminjati, je priporočen prehod na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 12 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 h.

Če bolnik po prehodu na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h ta odmerek dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih zvišati odmerek s 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h, kar je priporočeni učinkoviti odmerek.

Prvi transdermalni obliž je priporočljivo namestiti na dan, ki sledi dnevu zadnjega peroralnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

- **Pediatrična populacija:** Zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. ni smiselno uporabljati za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni pri pediatrični populaciji.
- **Bolniki s telesno maso manjšo od 50 kg:** Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je pri zvišanju odmerka nad priporočeni učinkoviti odmerku 9,5 mg/24 h potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.
Okvara jeter: Pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah, kar so opažali pri uporabi peroralnih oblik zdravila, natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter lahko število neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah, kar so opažali pri uporabi peroralnih oblik zdravila, natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Transdermalne obliže je treba enkrat na dan namestiti na čist, suh, neporaščen in nepoškodovan predel kože na zgornjem ali spodnjem delu hrbta, na nadlakti ali na prsih, na mesto, ki ga ne drgnejo oblačila. Na stegno ali na trebuh transdermalnega obliža ni priporočljivo nameščati, ker so opazili zmanjšano biološko uporabnost rivastigmina v primerih namestitve na te predele.

Transdermalnega obliža se ne sme namestiti na pordelo, razdraženo ali porezано/spraskano kožo. Da bi kar najbolj zmanjšali možnost draženja kože, se transdermalnega obliža ne sme ponovno namestiti na isti predel kože v roku 14 dni.

Bolnike in negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo zdravila:

- Vsak dan je treba pred nameščanjem novega obliža odstraniti obliž predhodnega dne (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba po 24 urah zamenjati z novim. Nameščen sme biti samo en obliž naenkrat (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba z dlanjo čvrsto pritiskati na kožo najmanj 30 sekund, dokler se robovi dobro ne prilepijo.
- Če se obliž odlepi, je treba namestiti nov obliž za preostanek tega dne, nato pa novi obliž naslednji dan zamenjati ob istem času kot običajno.
- Obliž je mogoče uporabljati v vsakdanjih situacijah, tudi med kopanjem in v vročem vremenu.
- Obliža se ne sme izpostavljati zunanjim virom toplote (na primer prekomernemu sončenju, savni, solariju) za daljši čas.
- Obliža se ne sme rezati na manjše dele.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo ugotovljeno preobčutljivost na zdravilno učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergije ali kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in preventivni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov, posebno ob spremembah odmerka. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Preveliko odmerjanje zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju zdravila

Zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju transdermalnih obližev z rivastigminom je prišlo do resnih neželenih učinkov; v nekaterih primerih je bila potrebna hospitalizacija, redko pa je prišlo do smrtne izida (glejte poglavje 4.9). V večini primerov nepravilne uporabe zdravila in napak pri odmerjanju je šlo za to, da bolniki niso odstranili starega obliža, ko so namestili novega, in da so večkrat uporabljali več kot en obliž. Bolnike in njihove negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo transdermalnega obliža Rivastigmin 3M Health Care Ltd. (glejte poglavje 4.2).

Prebavne motnje

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki so pogostejši pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Zmanjšanje telesne mase

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo lahko hujšajo v času jemanja zaviralcev holinesteraze, tudi rivastigmina. Med zdravljenjem s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je treba spremljati bolnikovo telesno maso.

Drugi neželeni učinki

Previdnost je potrebna pri predpisovanju transdermalnih obličev Rivastigmin 3M Health Care Ltd.:

- bolnikom s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8)
- bolnikom z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikom z nagnjenostjo k tem boleznim, ker rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline (glejte poglavje 4.8)
- bolnikom, ki so nagnjeni k zapori sečnih izvodil in k epileptičnim napadom, ker holinominetiki lahko sprožijo te bolezni ali njihovo poslabšanje
- bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Reakcije na mestu apliciranja na kožo

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Bolnike in negovalce je treba na to opozoriti.

Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, otekline, rdečino, papularni ali vezikulozni izpuščaji), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opaznih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do diseminirane kožne preobčutljivostne reakcije ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Rivastigmin lahko poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome.

Po rokovanju s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se ne sme dotikati oči (glejte poglavje 5.3). Po odstranjenju obliža je treba roke umiti z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik z očmi ali če po rokovanju s transdermalnim obližem oči postanejo rdeče, jih je treba takoj izprati z veliko vode in poiskati zdravniško pomoč, če simptomi ne izzvenijo.

Posebne skupine bolnikov:

- Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili (glejte poglavje 4.2). Tem bolnikom je treba odmerek titrirati previdno in jih skrbno spremljati glede neželenih učinkov (na primer pretirane navzee ali bruhanja) ter v primeru, da pride do teh neželenih učinkov, razmisliti o znižanju vzdrževalnega odmerka na 4,6 mg/24 h.
- Okvara jeter: Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih velja razmisliti o tem, da je začetni odmerek

- 4,6 mg/24 h za njih lahko tudi **najvišji** odmerki.
- Okvara ledvic: Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih velja razmisliti o tem, da je začetni odmek 4,6 mg/24 h za njih lahko tudi najvišji odmek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja.

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasnih prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil.

Med peroralnim rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoketinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje peroralnega rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in peroralnega rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Sočasna uporaba rivastigmina s katerim od pogosto predpisanih zdravil, kot so antacidi, antiemetiki, antidiabetiki, antihipertenzivi z osrednjim delovanjem, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, inotropne učinkovine, antianginiki, nesteroidne protivnetne učinkovine, estrogeni, analgetiki, benzodiazepini in antihistaminiki, ni bila povezana s spremembami kinetike rivastigmina ali s povečanim tveganjem za klinično pomembne neželene učinke.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo ni kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnih učinkov na plodnost ali razvoj zarodka ali ploda, razen v omejenih, povezanih s toksičnostjo za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči sinkopo ali delirij. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Med neželenimi učinki, ki so jih opažali pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom, so najbolj pogoste kožne reakcije na mestu apliciranja (običajno blaga do zmerna rdečina kože na mestu apliciranja). Naslednji najbolj pogosti neželeni učinki so gastrointestinalne narave in vključujejo tudi navzeo in bruhanje.

V Preglednici 1 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V Preglednici 1 so navedeni neželeni učinki o katerih so poročali pri 854 bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih v okviru randomiziranih dvojno slepih, s placebom in aktivno kontroliranih kliničnih študij s transdermalnimi obliži z rivastigminom, ki so trajale od 24 do 48 tednov, in neželeni učinki po podatkih iz obdobja trženja zdravila.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	anoreksija, zmanjšan apetit
občasni	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	tesnoba, depresija, delirij, agitacija
občasni	agresivnost
pogostnost neznana	halucinacije, nemir
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol, sinkopa, omotičnost
občasni	psihomotorična hiperaktivnost
zelo redki	ekstrapiramidni simptomi
pogostnost neznana	poslabšanje Parkinsonove bolezni, konvulzije
Srčne bolezni	
občasni	bradikardija
pogostnost neznana	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, tahikardija, bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
pogostnost neznana	hipertenzija
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu
občasni	razjeda želodca
pogostnost neznana	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogostnost neznana	hepatitis, zvišani jetrni funkcijski testi
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaj
pogostnost neznana	srbenje, eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis, diseminirana kožna preobčutljivostna reakcija
Bolezni sečil	
pogosti	urinska inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	kožne reakcije na mestu aplikacije (npr. rdečina na mestu aplikacije, srbenje na mestu aplikacije, oteklina na mestu aplikacije, dermatitis na

	mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije), astenična stanja (npr. utrujenost, astenija), zvišana telesna temperatura, zmanjšanje telesne mase
redki	padec

Opis izbranih neželenih dogodkov

Kadar so v eni od zgoraj navedenih študij, s placebom kontrolirani študiji, uporabljali odmerke, ki so bili višji od 13,3 mg/24 h, so opazili nespečnost in popuščanje srca pogosteje kot pri odmerku 13,3 mg/24 h ali pri placebo, kar nakazuje odvisnost od velikosti odmerka. Vendar pa se ti dogodki niso pojavljali pogosteje pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom 13,3 mg/24 h v primerjavi s placebom.

Naslednje neželene učinke so opazili samo pri uporabi kapsul in peroralne raztopine z rivastigminom, ne pa v kliničnih študijah s transdermalnimi obliži z rivastigminom: somnolenco, splošno slabo počutje, tremor, zmedenost, povečano potenje (pogosto); razjede dvanajstnika, angino pektoris (redko); krvavitev v prebavila (zelo redko); in nekaj primerov hudega bruhanja, ki je bilo povezano z rupturo požiralnika (pogostnost neznana).

Draženje kože

V 24-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji so kožne reakcije pri vsakem obisku ovrednotili s pomočjo lestvice za oceno draženja kože, s katero so ocenili stopnjo rdečine, otekline, luščenja, kožnih razpok, srbenja in bolečine/zbadanja/pekočega občutka na mestu aplikacije. Najpogosteje opaženi simptom je bila rdečina, ki je pri veliki večini bolnikov izginila v 24 urah. V 24-tedenski dvojno slepi študiji so bili najbolj pogosto opaženi simptomi (po lestvici ocene draženja kože) s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h zelo blaga (21,8%), blaga (12,5%) ali zmerna (6,5%) rdečina ali zelo blaga (11,9%), blaga (7,3%) ali zmerna (5,0%) srbenje. Najpogosteje opažena huda simptoma s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h sta bila srbenje (1,7%) in rdečina (1,1%). Večina kožnih reakcij je bila omejena na mesto aplikacije. Zaradi kožnih reakcij je zdravljenje prekinilo le 2,4 % bolnikov v skupini s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h.

V 48-tedenski, aktivno kontrolirani klinični študiji so primere kožnih reakcij zabeležili kot neželene učinke, o katerih so poročali bolniki ali negovalci. Najbolj pogoste oblike kožnih reakcij, o katerih so poročali v prvih 24 tednih dvojno slepega obdobja s transdermalnimi obliži z rivastigminom 13,3 mg/24 h in s transdermalnimi obliži z rivastigminom 9,5 mg/24 h, so bile rdečina na mestu aplikacije (5,7% v primerjavi s 4,6%) in srbenje na mestu aplikacije (3,6% v primerjavi z 2,8%). Odstotek bolnikov z navedenimi težavami se je sčasoma (po več kot 24-tedenski uporabi) znižal tako v skupini, v kateri so uporabljali transdermalni obliž z rivastigminom 13,3 mg/24 h, kot tudi v skupini, v kateri so uporabljali transdermalni obliž z rivastigminom 9,5 mg/24 h: rdečina na mestu aplikacije (0,8% v primerjavi z 1,6%) in srbenje na mestu aplikacije (0,4% v primerjavi z 1,2%). Zaradi srbenja na mestu aplikacije je zdravljenje prekinilo 1,1 % bolnikov iz vsake od zdravljenih skupin v celotnem 48-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja. Reakcije na mestu aplikacije so bile večinoma blago do zmerno izražene, kot hude jih je opredelilo manj kot 2% bolnikov.

Netoštetne primerjave pogostnosti opisanih kožnih reakcij med obema študijama ni mogoče opraviti, ker se metodi zbiranja podatkov med študijama razlikujeta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja peroralnega rivastigmina ni bila povezana z

nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom. Kadar so se simptomi pojavili, so obsegali navzeo, bruhanje in drisko, hipertenzijo ali halucinacije. Zaradi znanega vagotoničnega učinka holinesteraznih zaviralcev na srčni utrip se lahko pojavita tudi bradikardija in/ali sinkopa. V enem primeru je bolnik zaužil 46 mg peroralnega rivastigmina; po konservativnem zdravljenju je v 24 urah povsem okreval. V obdobju trženja zdravila so poročali o prevelikem odmerjanju s transdermalnimi obliži z rivastigminom, do česar je prišlo zaradi nepravilne uporabe/odmerjanja (nameščenih več obližev hkrati). Značilni simptomi, o katerih so poročali pri teh primerih, so podobni kot pri primerih prevelikega odmerjanja peroralnih oblik zdravila z rivastigminom.

Zdravljenje

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 3,4 ure in trajanje zaviranja acetilholinesteraze okrog 9 ur, v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka priporočamo takojšnjo odstranitev vseh transdermalnih obližev Rivastigmin 3M Health Care Ltd.. Bolniku se v naslednjih 24 urah ne sme namestiti novih transdermalnih obližev. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Tako bi lahko rivastigmin izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasnoma inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrugih urah po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF s peroralnim rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih s peroralnim rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija aktivnosti AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost transdermalnih obližev z rivastigminom pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so dokazali v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njenem odprtem podaljšku ter v 48-tedenski dvojno slepi primerjalni študiji.

24-tedenska študija, kontrolirana s placebom

Bolniki, vključeni v s placebom kontrolirano študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 20. Učinkovitost so ugotavljali z uporabo neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja, ki so jih izvajali v rednih presledkih med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, Zdravnikova

ocena spremembe boleznj po Kooperativni študiji Alzheimerjeve boleznj, vsestranska globalna ocena bolnika, ki jo poda zdravnik ob upoštevanju negovalčeve ocene) in ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ocena vsakodnevnih aktivnosti po Kooperativni študiji Alzheimerjeve boleznj, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, med drugim osebne higijene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanja zmožnosti orientacije v okolju kot tudi ukvarjanja z denarnimi zadevami). 24-tedenski rezultati teh treh metod ocenjevanja so zbrani v Preglednici 2.

Preglednica 2

	Rivastigmin transdermalni obliži 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin kapsule 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
Skupina ITT-LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Povprečje ob izhodišču ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,7
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 5,8
Vrednost p proti placebu	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Povprečna ocena ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,20	4,2 ± 1,26
Vrednost p proti placebu	0,010* ²	0,005* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Povprečje ob izhodišču ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Vrednost p proti placebu	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 proti placebu

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat), LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

¹ Na podlagi ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščno vrednostjo kot sospremenljivko. Negativna sprememba na ADAS-Cog lestvici pomeni izboljšanje. Pozitivna sprememba na ADCS-ADL lestvici pomeni izboljšanje.

² Na podlagi testa CMH (van Elterenovega testa) analize po kategorijah za posamezne države. Ocena <4 na lestvici ADCS-CGIC pomeni izboljšanje.

Rezultati bolnikov s klinično pomembnim odzivom iz 24-tedenske s placebom kontrolirane študije so navedeni v Preglednici 3. Klinično pomembno izboljšanje je bilo opredeljeno a priori kot izboljšanje na ADAS-Cog lestvici za vsaj 4 točke, brez poslabšanja v razvrstitvi ADCS-CGIC in brez poslabšanja na lestvici ADCS-ADL.

Preglednica 3

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)		
	Rivastigmin transdermalni obliži 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin kapsule 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
Skupina ITT-LOCF			
Izboljšanje na ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja	17,4	19,0	10,5

pri ADCS-CGIC in ADCS-ADL			
Vrednost p proti placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 proti placebo

Kot nakazuje modeliranje kompartmentov, je izpostavljenost zdravilu iz transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h podobna kot pri peroralnem odmerku približno 12 mg/dan.

48-tedenska študija, kontrolirana z aktivnim primerjalnim zdravilom

Bolniki, vključeni v aktivno kontrolirano študijo, so imeli začetni rezultat MMSE ob izhodišču med 10 in 24. Študija je bila zasnovana za primerjavo učinkovitosti transdermalnega obliža 13,3 mg/24 h z učinkovitostjo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h v 48-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja bolnikov z Alzheimerjevo demenco, pri katerih je po začetnem 24-48-tedenskem obdobju odprtega zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom z uporabo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h prišlo do funkcionalnega in kognitivnega upada. Funkcionalni upad so ocenjevali raziskovalci: kognitivni upad pa je bil opredeljen kot zmanjšanje rezultata pri MMSE za več kot 2 točki od predhodnega obiska ali kot zmanjšanje rezultata za več kot 3 točke od izhodišča. Učinkovitost so ocenjevali z metodama ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti) in ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, ocena zahtevnejših vsakodnevnih aktivnosti), s katero je mogoče oceniti bolnikove sposobnosti izvajanja aktivnosti, med katere sodijo ukvarjanje z denarnimi zadevami, pripravljanje obrokov, nakupovanje, zmožnosti orientacije v okolju in samostojnost do te mere, da je bolnika mogoče pustiti brez nadzora. 48-tedenski rezultati teh dveh metod ocenjevanja so zbrani v Preglednici 4.

Preglednica 4

Skupina/obisk		Rivastigmin 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmin 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmin 13,3 mg/24 h		Rivastigmin 9,5 mg/24 h	
		n	povprečje	n	povprečje	DLSM	95% IZ	vrednost p	
ADAS-Cog									
metoda LOCF	izhodiščna vrednost	264	34,4	268	34,9				
	po 48 tednih dvojno slepega zdravljenja, vrednost	264	38,5	268	39,7				
	sprememba	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
metoda LOCF	izhodiščna vrednost	265	27,5	271	25,8				
	po 48 tednih vrednost	265	23,1	271	19,6				
	sprememba	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

IZ – interval zaupanja

DLSM – razlika po metodi najmanjših kvadratov (angl. difference in least square means)

LOCF – metoda prenosa zadnje ocene naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

ocene pri lestvici ADAS-cog: negativna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža Rivastigmin 13,3 mg/24 h kot pri uporabi obliža Rivastigmin 9,5 mg/24 h.

ocene pri lestvici ADCS-IADL: pozitivna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni

večje izboljšanje pri uporabi obliža Rivastigmin 13,3 mg/24 h kot pri uporabi obliža Rivastigmin 9,5 mg/24 h.

N je število bolnikov, ki so opravili izhodiščno ocenjevanje (zadnje ocenjevanje v fazi odprtega zdravljenja) in še najmanj 1 ocenjevanje za tem (za vrednost, ki jo je mogoče uporabiti pri metodi LOCF)

Vrednosti razlik po metodi najmanjših kvadratov (DLSM), 95 % IZ in vrednosti p temeljijo na modelu ANCOVA (analizi kovariance) s prilagajanjem na državo in izhodiščno oceno pri lestvici ADAS-cog

* $p < 0,05$

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rivastigminom za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se iz transdermalnih obližev z rivastigminom absorbira počasi. Po prvem odmerjanju doseže merljive koncentracije v plazmi po odzivnem času 0,5-1 ure. C_{max} doseže po 10-16 urah, nato koncentracija v plazmi počasi upada v preostalem času 24-urnega obdobja aplikacije. Po večkratnem odmerjanju (tako da doseže stanje dinamičnega ravnovesja) se po zamenjavi predhodnega transdermalnega obliža z novim koncentracija v plazmi najprej počasi zmanjšuje v povprečju približno 40 minut, dokler hitrost absorpcije iz novega transdermalnega obliža ne preseže hitrosti izločanja, tako da koncentracija v plazmi začne spet naraščati do novega vrha, ki ga doseže v približno 8 urah. V stanju dinamičnega ravnovesja je spodnja meja fluktuacije koncentracije približno 50% vrednosti zgornje meje, v nasprotju s peroralnim odmerjanjem, pri katerem se koncentracije med odmerjanji znižajo praktično na nič. Čeprav manj izrazito kot pri peroralnem odmerjanju, se je pri stopnjevanju z odmerka 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h oziroma na 13,3 mg/24 h izpostavljenost rivastigminu (C_{max} in AUC) nesorazmerno povečala za faktor 2,6 oziroma 4,9. Fluktuacijski indeks (FI), ki izraža relativno razliko med najvišjimi in najnižjimi koncentracijam ($(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$; pri tem je C_{avg} povprečna koncentracija v obdobju odmerjanja), je bil 0,58 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 4,6 mg/24 h, 0,77 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 9,5 mg/24 h in 0,72 pri transdermalnih obližih z rivastigminom 13,3 mg/24 h, kar kaže na veliko manjšo fluktuacijo od najnižjih do najvišjih koncentracij kot pri peroralnem odmerjanju (FI = 3,96 za odmerjanje 6 mg/dan in 4,15 za odmerjanje 12 mg/dan).

Glede koncentracij, ki jih rivastigmin dosega v plazmi v obdobju 24 ur, odmerka rivastigmina, ki se v 24 urah sprosti iz transdermalnega obliža (v mg/24 h), ni mogoče neposredno enačiti s količino rivastigmina (v mg), ki jo vsebuje kapsula.

Pri enkratnem odmerjanju je bila interindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov rivastigmina (normalizirana na odmerk/kg telesne mase) 43% za C_{max} in 49% za AUC_{0-24h} pri transdermalni aplikaciji v primerjavi s 74% za C_{max} in 103% za AUC_{0-24h} pri uporabi peroralne oblike. Interindividualna variabilnost v študiji dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco je bila največ 45% za C_{max} in 43% za AUC_{0-24h} po uporabi transdermalnega obliža v primerjavi z 71% za C_{max} in 73% za AUC_{0-24h} po aplikaciji peroralne oblike.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so opazovali razmerje med telesno maso in izpostavljenostjo zdravilni učinkovini (rivastigminu in presnovku NAP226-90) v stanju dinamičnega ravnovesja. V stanju dinamičnega ravnovesja so koncentracije pri bolniku s telesno maso 35 kg približno dvakrat tolikšne kot pri bolniku s telesno maso 65 kg, pri bolniku s telesno maso 100 kg pa pol manjše kot pri bolniku s telesno maso 65 kg. Zaradi vpliva telesne mase na izpostavljenost zdravilni učinkovini je potrebna posebna pozornost pri postopnem zviševanju odmerka bolnikom z zelo majhno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Izpostavljenost (AUC_{∞}) rivastigminu (in presnovku NAP226-90) je bila največja pri aplikaciji transdermalnega obliža na zgornji del hrbta, prsi ali nadlaketa ter približno 20-30 % manjša pri aplikaciji

na trebuh ali stegno.

Do pomembnega kopičenja rivastigmina ali presnovka NAP226-90 v plazmi bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo ni prišlo, razen koncentracij v plazmi, ki so bile drugi dan zdravljenja s transdermalnim obližem višje kot prvi dan.

Porazdelitev

Rivastigmin se šibko veže na beljakovine v plazmi (približno 40%). Dobro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja z navideznim razpolovnim časom izločanja iz plazme približno 3,4 ure po odstranitvi transdermalnega obliža. Izločanje je omejeno s hitrostjo absorpcije (flip-flop učinek), kar pojasnjuje daljši $t_{1/2}$ pri uporabi transdermalnih obližev (3,4 ure) v primerjavi s peroralnim ali intravenskim odmerjanjem (1,4 do 1,7 ure). Presnova poteka predvsem s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, do presnovka NAP226-90. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (<10 %). Raziskave *in vitro* in raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h, kar je v skladu z nelinerano nesorazmerno farmakokinetiko rivastigmina zaradi saturacije njegovega izločanja.

Razmerje med AUC_{∞} presnovka in izhodne učinkovine je bilo približno 0,7 po namestitvi transdermalnega obliža v primerjavi s 3,5 po peroralni aplikaciji zdravila, kar nakazuje, da je bil metabolizem precej manj obsežen po dermalnem zdravljenju v primerjavi s peroralnim. Po aplikaciji transdermalnega obliža je nastajalo manj NAP226-90, verjetno zaradi odsotnosti predsistemske presnove (učinka prvega prehoda skozi jetra) za razliko od peroralne aplikacije.

Izločanje

Nespremenjeni rivastigmin najdemo v urinu samo v sledovih. Poglavitna pot izločanja po aplikaciji s transdermalnim obližem je izločanje skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (>90%) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % apliciranega odmerka se izloči z blatom.

Starejša populacija

Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so jih zdravili s transdermalnimi obliži z rivastigminom, starost ni vplivala na izpostavljenost rivastigminu.

Okvara jeter

Pri osebah z okvaro jeter niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži z rivastigminom. Po peroralnem odmerjanju je bila C_{max} rivastigmina za približno 60% večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

Pri osebah z okvaro ledvic niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži z rivastigminom. Po peroralnem odmerjanju sta bili C_{max} in AUC pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco in z zmerno ledvično okvaro rivastigmina več kot dvakrat večji kot pri zdravih osebah, pri osebah z Alzheimerjevo demenco in s težko ledvično okvaro pa ni bilo sprememb C_{max} in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti peroralnih in lokalnih ponavljajočih se odmerkov na miših, podganah, kuncih, psih in pritlikavih prašičkih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. Peroralno in lokalno odmerjanje je bilo v raziskavah na živalih omejeno zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih

aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, ki je 10^4 krat presegal dotedanjo klinično izpostavljenost. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen.

V raziskavah peroralnega in lokalnega odmerjanja na miših in raziskavah peroralnega odmerjanja na podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom je bila približno enakovredna izpostavljenosti pri ljudeh pri uporabi kapsul in transdermalnih obližev z največjimi odmerki.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brijih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. Posebnih kožnih študij na brijih živalih niso opravili.

Transdermalni obliži z rivastigminom niso bili fototoksični. V nekaterih drugih študijah toksičnosti za kožo so opazili blag dražilni učinek na kožo laboratorijskih živali, vključno s kontrolnimi živalmi. To lahko nakazuje možnost, da bi transdermalni obliži z rivastigminom sprožili nastanek blage rdečine pri bolnikih. Ko so rivastigmin nanесли na oči kuncev v primarnih študijah draženja oči, je povzročil rdečino in otekanje očesne veznice, motnjave roženice in miozo, ki je vztrajala 7 dni. Zato se bolniki/negovalci ne smejo dotikati oči po rokovanju z obližem (glejte poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Krovna plast:

- poliester in etilvinilacetat

Adhezivni matriks zdravila:

- adhezivni akrilatni kopolimer

- izopropilmiristat

Opna za nadziranje sproščanja:

- poliester

6.2 Inkompatibilnosti

Da ne bi vplivali na lepljivost transdermalnega obliža, se na predel kože, ki je predviden za namestitev transdermalnega obliža, ne sme nanašati kreme, losijona ali pudra.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Toplotno zavarjene vrečke iz laminata, sestavljenega iz papirja/aluminija/kopolimera akrilonitril-metakrilata. Ena vrečka vsebuje en transdermalni obliž.

Na voljo so v pakiranjih po 7, 30, 60 in 90 vrečk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po uporabi transdermalni obliž prepognite na pol z lepljivo stranjo navznoter, vložite v originalno vrečko in varno zavrzite nedosegljivo otrokom. Uporabljene in neuporabljene transdermalne obliže zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi ali jih vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILO

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Periodična poročila o varnosti zdravila

V času pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom se za to zdravilo predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila ne zahteva. Vendar pa mora imetnik dovoljenja za promet za to zdravilo predložiti redno posodobljena poročila o varnosti zdravila, če je zdravilo vključeno v seznam referenčnih datumov Unije (seznam EURD), opredeljen v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljen na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (PMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je potrebno predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsaki spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatne meritve za zmanjšanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo po razpravi in pridobitvi soglasja nacionalnega pristojnega organa v vsaki državi članici, kjer je zdravilo RIVASTIGMIN 3M HEALTH CARE LTD. dostopno na trgu, ob prihodu transdermalnega obliža na trg in po njem vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo RIVASTIGMIN 3M HEALTH CARE LTD., prejeli komplet navodil, ki bo vseboval sledeče:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Opozorilno kartico za bolnika
- Navodila za izročanje opozorilne kartice za bolnika bolnikom in negovalcem

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.
- Samo en obliž na dan.
- Obliža ne smete rezati na manjše dele.
- Obliž z dlanjo čvrsto pritiskajte na kožo najmanj 30 sekund.
- Kako uporabljati opozorilno kartico za beleženje nameščanja in odstranjevanja obližev.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 4,15 cm² vsebuje 7,17 mg rivastigmina in sprosti 4,6 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: poliester, etilvinilacetat, adhezivni akrilatni kopolimer in izopropilmiristat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 transdermalnih obližev
30 transdermalnih obližev
60 transdermalnih obližev
90 transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin
transdermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 transdermalni obliž na vrečko

6. DRUGI PODATKI

Namestite en obliž na dan. Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 8,3 cm² vsebuje 14,33 mg rivastigmina in sprosti 9,5 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: poliester, etilvinilacetat, adhezivni akrilatni kopolimer in izopropil akrilat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 transdermalnih obližev
30 transdermalnih obližev
60 transdermalnih obližev
90 transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin
transdermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 transdermalni obliž na vrečko

6. DRUGI PODATKI

Namestite en obliž na dan. Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
3. Kako uporabljati zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je rivastigmin.

Rivastigmin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco določene celice v možganih odmrejo, to pa povzroči znižano koncentracijo nevrottransmiterja acetilholina (to je snov, ki omogoča živčnim celicam, da komunicirajo med seboj). Rivastigmin deluje tako, da zavira delovanje dveh encimov, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. z zaviranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjšanju simptomov Alzheimerjeve bolezni.

Zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. To je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Ne uporabljajte zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- če ste alergični na rivastigmin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste imeli kdaj prej alergično reakcijo na podobno vrsto zdravil (derivate karbamata).
- če opazite kožno reakcijo, ki se širi preko površine, ki jo pokriva transdermalni obliž, če je reakcija na tem mestu močnejše izražena (če se pojavijo mehurčki, če je vnetje oziroma oteklina vse bolj izrazita) in če se ti znaki v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža ne izboljšajo.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne uporabljajte transdermalnih obližev Rivastigmin 3M Health Care Ltd..

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali če ste kdaj imeli nepravilen srčni utrip,
- če imate ali če ste kdaj imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali če ste kdaj imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali če ste kdaj imeli epileptične napade,
- če imate ali če ste kdaj imeli astmo ali hudo bolezen dihal,
- če imate težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine),
- če imate okvarjeno delovanje jeter.

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med jemanjem zdravila morda moral natančneje spremljati.

Če obliža niste namestili več dni, ne nameščajte naslednjega, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. ni smiselno uporabljati pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. lahko vpliva na antiholinergična zdravila, med katera sodijo zdravila, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev (npr. diciklomin), za zdravljenje Parkinsonove bolezni (npr. amantadin) ali za preprečevanje potovalne slabosti (npr. difenhidramin, skopolamin ali meklizin).

Če morate v času uporabe transdermalnih obližev Rivastigmin 3M Health Care Ltd. na kirurški poseg, morate obvestiti zdravnika, da jih uporabljate, ker lahko med anestezijo povečajo učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, morate, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. in možne učinke na nerojenega otroka. Zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. v času nosečnosti ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem s transdermalnimi obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. ne smete dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje. Transdermalni obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. lahko povzročajo omedlevico ali hudo zmedenost. Če se počutite omotično ali zmedeno, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

3. Kako jemati zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte napotke v tem navodilu in navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

POMEMBNO:

- **Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.**
- **Samo en obliž na dan.**
- **Obliža ne smete rezati na manjše dele.**
- **Obliž z dlanjo čvrsto pritiskajte na kožo najmanj 30 sekund.**

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kateri transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je za vas najbolj primeren.

- Zdravljenje se običajno začne z obližem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- Priporočeni običajni dnevni odmerek zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. je 9,5 mg/24 h. Če ta odmerek dobro prenašate, lahko lečeči zdravnik razmisli o zvišanju odmerka na 13,3 mg/24 h (ta visoka jakost trenutno ni na voljo pri družbi 3M Health Care Ltd., lahko pa je na voljo pri drugih imetnikih dovoljenja za promet z zdravilom).
- Nosite samo en transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd. naenkrat in ga po 24 urah zamenjajte z novim.

Med potekom zdravljenja vam lahko zdravnik prilagodi odmerek, da bo ustrežal vašim osebnim potrebam.

Če obliža niste namestili tri dni, ne nameščajte novega obliža, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom. Če zdravljenja s transdermalnim obližem niste prekinili za več kot tri dni, lahko nadaljujete z enakim odmerkom, v nasprotnem primeru pa vam bo zdravnik ponovno uvedel zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. v odmerku 4,6 mg/24 h.

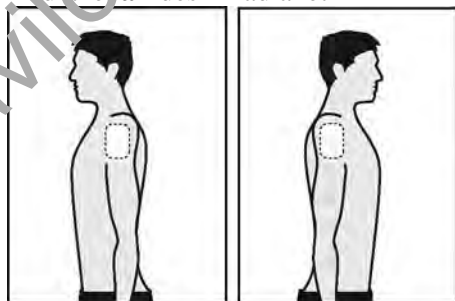
Zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd. lahko uporabljate skupaj s hrano, pijačo in alkoholom.

Kam namestiti transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

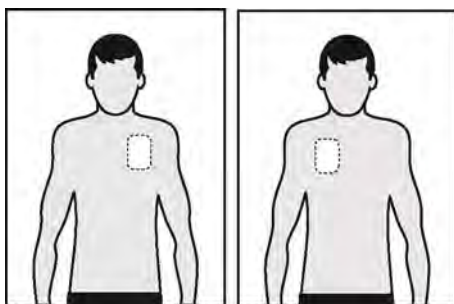
- Preden namestite obliž, se prepričajte, da je izbrani predel kože čist, suh in neporaščen, da na izbranem predelu kože ni pudra, olja, vlažilne kreme ali losjona, ki bi lahko preprečili, da se obliž pravilno prilepi na kožo, in da na izbranem predelu kože ni ureznin, izpuščajev ter da izbrani predel kože ni nadražen.
- **Preden namestite nov obliž, previdno odstranite prejšnjega.** Če bi imeli na koži več obližev hkrati, bi bili izpostavljeni preveliki količini zdravila, kar je lahko nevarno.
- Namestite **EN** obliž na dan na **SAMO ENO** od možnih mest, ki so prikazana na naslednji skici:

Vsakah 24 ur najprej odstranite prejšnji obliž, nato pa namestite EN nov obliž na SAMO ENO od naslednjih možnih mest.

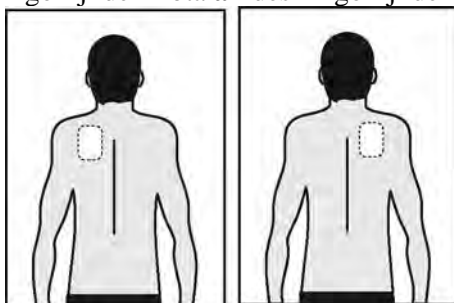
- levi nadlaket **ali** desni nadlaket



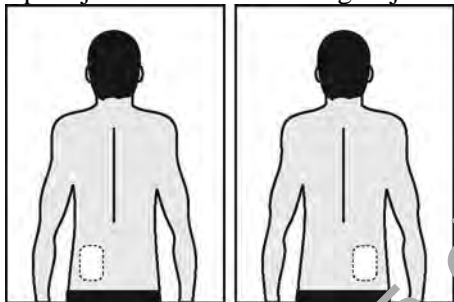
- levi zgornji del prsi **ali** desni zgornji del prsi (**ne na dojko**)



- levi zgornji del hrbta **ali** desni zgornji del hrbta



- levi spodnji del hrbta **ali** desni zgornji del hrbta



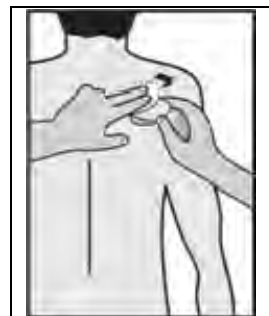
Kadar menjate obliž, morate najprej odstraniti obliž prejšnjega dne, preden namestite novega vsakokrat na drugo mesto (na primer en dan na desno stran telesa, naslednji dan na levo stran ali pa en dan na zgornji del telesa, naslednji dan pa na spodnji del). V obdobju 14 dni ne namestite novega obliža dvakrat na isti predel na koži.

Kako namestiti transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

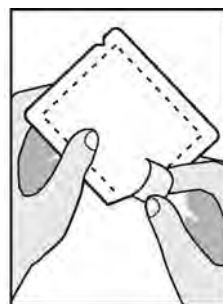
Obliži Rivastigmin 3M Health Care Ltd. so prozorni ali prosojni plastični obliži, ki jih prilepite na kožo. Vsak obliž je zaprt v vrečki, ki ga ščiti, dokler ga ne želite namestiti. Ne odpirajte vrečke in ne jemljite obliža iz nje do trenutka, ko ga želite namestiti.

Previdno odstranite obliž, ki je že na koži, in šele potem namestite novega.

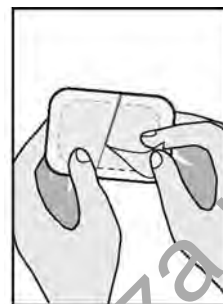
Bolniki, ki si prvič nameščate obliž ali ponovno začnete z uporabo zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. po prekinitvi zdravljenja, lahko začnete z naslednjim korakom.



- Vsak obliž je zaprt v svojo zaščitno vrečko. Vrečko odprite šele, ko boste pripravljeni na nameščanje obliža. Vrečko odprite, kjer je označeno in izvlecite obliž iz vrečke. Vrečko se lahko pretrga na dveh mestih.



- Lepljivo stran obliža pokriva zaščitna plast. Najprej odstranite eno polovico zaščitne plasti in se pri tem s prsti ne dotikajte lepljivega dela obliža.



- Lepljivo stran obliža položite na zgornji ali spodnji del hrbta, nadlaket ali na prsi in nato odstranite drugo polovico zaščitne plasti.



- Nato obliž z dlanjo čvrsto pritiskajte na kožo najmanj 30 sekund, da se robovi obliža dobro prilepijo.

Na obliž lahko s tankim kemičnim svil črnikom napišete na primer dan v tednu, če vam je to v pomoč.



Obliž morate nositi neprekinjeno, dokler ga ne zamenjate z novim. Ko nameščate nove obliže, lahko preskušate različna mesta na koži, da bi ugotovili, katero vam je najbolj udobno in kje oblačila najmanj drgnejo kožo.

Kako odstraniti transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Nežno povlecite za en rob obliža in nato obliž počasi odstranite. Če na koži ostane nekaj lepila, lepljivi predel kože navlažite s toplo raztopino blagega mila ali pa ostanke lepila odstranite z otroškim oljem. Za odstranjevanje ne smete uporabiti alkohola ali drugih topil (odstranjevalca laka za nohte ali drugih topil).

Po odstranjevanju obliža si morate roke umiti z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik z očmi ali če po rokovanju z obližem oči postanejo rdeče, jih je treba takoj izpirati z obilo vode in poiskati zdravniško pomoč, če simptomi ne izzvenijo.

Se sme transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd. nositi med kopanjem in plavanjem ter na soncu?

- Kopanje, plavanje in prhanje ne bi smeli vplivati na obliž. Preverite, da med temi dejavnostmi obliž ne popusti.
- Obliža ne izpostavljajte zunanjim virom toplote (na primer prekomernemu sončenju, savni, solariju) za daljši čas.

Kaj storiti, če se obliž odlepi

Če se obliž odlepi, namestite novega za preostanek tega dne, nato pa ga naslednji dan zamenjajte ob istem času kot običajno.

Kdaj namestiti transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd. in za koliko časa

- Da bi vam zdravljenje koristilo, morate obliž zamenjati vsak dan, če se le da vsak dan ob istem času.
- Nosite samo en transdermalni obliž Rivastigmin 3M Health Care Ltd. naenkrat in ga po 24 urah zamenjajte z novim.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd., kot bi smeli

Če ste nehote namestili več kot en obliž, odstranite s kože vse obliže in obvestite zdravnika, da ste nehote namestili več kot en obliž. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd., je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje), bruhanja, driske, visokega krvnega tlaka in halucinacij. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Če ugotovite, da ste pozabili namestiti obliž, ga takoj namestite. Naslednji obliž boste namestili naslednji dan ob običajnem času. Ne nameščajte dveh obližev hkrati, da bi nadomestili pozabljenega.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

Svojemu zdravniku povejte, če ste prenehali uporabljati obliže.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki bodo morda pogostejši na začetku uporabe zdravila in ob zviševanju odmerka. Običajno neželeni učinki počasi izzvenijo, ko se telo zdravila navadi.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, ki bi lahko postali resni, takoj snemite obliž in obvestite svojega zdravnika:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izguba apetita
- občutek omotičnosti
- občutek vznemirjenosti ali zaspanost
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- motnje srčnega ritma, kot je prepočasen srčni utrip
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- želodčna razjeda
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)
- agresivnost

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- padci

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- okorele roke ali noge
- tresenje rok

Pogostnost neznan (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijske reakcije na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni – kot so tremor, okorelost in težave pri hoji
- vnetje trebušne slinavke – med znaki so hude bolečine v zgornjem delu trebuha, pogosto skupaj z občutkom slabosti (navzeo) ali bruhanjem
- hitro ali neenakomerno bitje srca
- visok krvni tlak
- napadi krčev (epileptični napadi)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic nenormalno temen urin ali nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- spremembe v izvidih preiskav za oceno delovanja jeter
- občutek nemira

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj snemite obliž in obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi kapsul ali peroralne raztopine Rivastigmin 3M Health Care Ltd. in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi obližev:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- čezmerno slinjenje
- izguba apetita
- občutek nemira
- splošno slabo počutje
- tresenje ali občutek zmedenosti
- povečano potenje

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- neredno bitje srca (npr. hitro bitje srca)
- nespečnost
- nezgodni padci

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- napadi krčev (epileptični napadi)
- razjede v črevesju
- bolečina v prsih – lahko zaradi krča žil okrog srca

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- visok krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke – med znaki so hude bolečine v zgornjem delu trebuha, pogosto skupaj z občutkom slabosti (navzeo) ali bruhanjem
- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- pri nekaterih ljudeh je zaradi močnega bruhanja prišlo do raztrganja požiralnika (cevi, ki leži med usti in želodcem)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečki poleg oznake Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabljajte obliža, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Po odstranitvi obliža s kože ga prepognite na pol z lepljivo stranjo navznoter in stisnite. Rabljen obliž vložite nazaj v vrečko in ga varno zavržite, tako da ga otroci ne morejo doseči. Po odstranjevanju obliža se s prsti ne dotikajte oči, roke si umijte z vodo in milom. Če imate v vaši okolici urejeno sežiganje gospodinjskih odpadkov, lahko obliž odvržete med gospodinjske odpadke. V nasprotnem primeru vrnite rabljene obliže v lekarno, najbolje v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- Zdravilna učinkovina je rivastigmin.
 - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni obliži: en obliž sprosti 4,6 mg rivastigmina na 24 ur, je velik 4,15 cm² in vsebuje 7,17 mg rivastigmina.
 - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni obliži: en obliž sprosti 9,5 mg rivastigmina na 24 ur, je velik 8,3 cm² in vsebuje 14,33 mg rivastigmina.
- Druge sestavine zdravila so poliestar, etilvinilacetat, adhezivni akrilatni kopolimer in izopropilmiristat.

Izgled zdravila Rivastigmin 3M Health Care Ltd. in vsebina pakiranja

Pravokotni, približno 2,5 cm krat 1,6 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni obliž) ali 3,5 cm krat 2,6 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni obliž) veliki transdermalni obliži z zaobljenimi vogali.

En obliž je sestavljen iz treh plasti; krovne plasti, adhezivne plasti, ki vsebuje zdravilo, in prozorne zaščitne plasti, ki se jo odstrani. Krovna plast je prozorna do prosojna in in označena z oznako "R5" (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h transdermalni obliž) ali "R10" (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h transdermalni obliž).

V eni vrečki je zaprt en transdermalni obliž. Obliži so na voljo v pakiranju, ki vsebuje 7, 30, 60 ali 90 vrečk. V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Enestia

Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet