

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastor 4,6 mg/24 tuntia depotlaastari

Rivastor 9,5 mg/24 tuntia depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotlaastari vapauttaa 24 tunnin kuluessa 4,6 mg rivastigmiinia, on kooltaan 4,6 cm² ja sisältää 6,9 mg rivastagmiinia.

Yksi depotlaastari vapauttaa 24 tunnin kuluessa 9,5 mg rivastagmiinia, on kooltaan 9,2 cm² ja sisältää 13,8 mg rivastagmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Ohut, matriksityyppinen depotlaastari. Taustakerroksen ulkopinta on kellanruskea.

Laastarissa on oranssinvärinen painatus "RIV-TDS 4.6 mg/24 h".

Laastarissa on oranssinvärinen painatus "RIV-TDS 9.5 mg/24 h".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) diagnosointiin ja hoitoon. Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Kuten muutkin dementiapotilaille annettavat hoidot, rivastigmiinihoidon saa aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka huolehtii säännöllisestä lääkkeenannosta ja hoidon seurannasta.

Annostus

Depotlaastarit	Rivastigmiinin vapautumisnopeus 24 tunnin kuluessa <i>in vivo</i>
Rivastor 4,6 mg/24 tuntia	4,6 mg
Rivastor 9,5 mg/24 tuntia	9,5 mg
Rivastigmiini 13,3 mg/24 tuntia*	13,3 mg

*Annostusta 13,3 mg/24 h ei voi toteuttaa tällä valmisteella. Jos sairaustilan hoito edellyttää kyseistä vahvuutta, on käytettävä sellaista rivastigmiini valmistetta, josta 13,3 mg/24 h:n depotlaastari on saatavana.

Alkuannos

Hoito aloitetaan 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Ylläpitoannos

Jos potilas on hoitavan lääkärin arvion mukaan sietänyt vähintään neljä viikkoa jatkunutta hoitoa hyvin, 4,6 mg/24 h annos suurennetaan tasolle 9,5 mg/24 h, joka on suositeltu päivittäinen tehokas annos. Hoitoa jatketaan tällä annoksella niin kauan kuin siitä on potilaalle terapeuttista hyötyä.

Annoksen suurentaminen

9,5 mg/24 h on suositeltu päivittäinen ylläpitoannos, ja ylläpitohoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Jos hoito annoksella 9,5 mg/24 h on hyvin siedetty ja jatkunut vähintään kuusi kuukautta, hoitava lääkäri voi harkita annoksen suurentamista tasolle 13,3 mg/24 h potilailla, joilla on ilmennyt merkittävää kognition (mitattu laskuna MMSE-pisteissä) ja/tai toimintakyvyn heikentymistä (perustuen lääkärin arvioon) käytettäessä suositeltua ylläpituovuorokausiannosta, 9,5 mg/24 h (ks. kohta 5.1).

Rivastigmiinin kliinistä hyötyä on arvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista on myös harkittava, jos näyttöä terapeuttisesta vaikutuksesta optimaaliannoksella ei enää havaita.

Jos potilaalle kehittyy ruuansulatuskanavan haittavaikutuksia, on hoito keskeytettävä tilapäisesti, kunnes haittavaikutukset häviävät. Jos hoito keskeytyy vain kolmeksi päiväksi, voidaan depotlaastarien käyttöä jatkaa samalla annoksella. Muussa tapauksessa hoito aloitetaan uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Kapselien tai oraaliuoksen vaihtaminen depotlaastareihin

Suun kautta ja ihon läpi annettavilla rivastigmiinivalmisteilla aikaansaadaan samankaltainen altistus (ks. kohta 5.2). Näin ollen rivastigmiinikapseleita tai -oraaliuosta käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään Rivastor-depotlaastareita seuraavaan tapaan:

- jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 3 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita
- jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 6 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita
- jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 9 mg/vrk ja annos on vakiintunut ja hyvin siedetty, hän voi siirtyä käyttämään 9,5 mg/24 h depotlaastareita. Jos oraalinen 9 mg/vrk annos ei ole vakiintunut tai siedettävyyden on huono, on suositeltavaa siirtyä käyttämään 4,6 mg/24 h depotlaastareita.
- jos potilaan oraalinen rivastigmiiniannos on 12 mg/vrk, hän voi siirtyä käyttämään 9,5 mg/24 h depotlaastareita.

4,6 mg/24 h depotlaastareihin siirtymisen jälkeen annosta voidaan suurentaa tasolle 9,5 mg/24 h, jos potilas on käyttänyt 4,6 mg/24 h laastareita vähintään neljän viikon ajan ja hoito on hyvin siedetty. 9,5 mg/24 h on suositeltava tehokas annos.

Ensimmäinen depotlaastari tulisi kiinnittää viimeisen suun kautta otetun annoksen jälkeisenä päivänä.

Erityisryhmät

- Pediatriiset potilaat: Ei ole asianmukaista käyttää rivastigmiinia pediatriisille potilaille Alzheimerin tautiin.
- Potilaat, joiden paino on alle 50 kg: Annoksen titraamisessa suositeltua tehokasta annosta (9,5 mg/24 h) suuremmaksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaan paino on alle 50 kg (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla saattaa esiintyä enemmän haittavaikutuksia, ja hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten takia saattaa olla todennäköisempää.

- Maksan vajaatoiminta: Koska lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu altistuksen suurenemisesta peroraalisia valmisteita käytettäessä, on suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan seurattava tarkasti. Kliinisesti merkittävää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näiden potilaiden kohdalla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annosta säädettyäessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
- Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Depotlaastari kiinnitetään kerran vuorokaudessa joko ylä- tai alaselkään, olkavarteen tai rintakehään puhtaalle, kuivalle, karvattomalle, vahingoittumattomalle terveelle iholle siten, että tiukat vaatteet eivät hankaa sitä. Depotlaastaria ei tulisi kiinnittää reiteen eikä vatsan alueelle, sillä rivastigmiinin biologisen hyötyosuuden on todettu pienenevän, jos laastari kiinnitetään näille alueille.

Depotlaastaria ei saa kiinnittää punoittavalle, ärtyneelle eikä vahingoittuneelle iholle. Samaa kiinnityskohtaa ei tulisi käyttää uudelleen 14 päivään ihoärsytyksen riskin pitämiseksi mahdollisimman pienenä.

Potilaita ja hoitajia on ohjeistettava tärkeistä annostusohjeista:

- edellisen päivän depotlaastari on poistettava joka kerta ennen uuden depotlaastarin laittamista paikoilleen (ks. kohta 4.9)
- depotlaastari on vaihdettava uuteen 24 tunnin jälkeen. Käytössä saa olla vain yksi depotlaastari kerrallaan (ks. kohta 4.9).
- depotlaastaria on painettava kämmenellä ihoon vähintään 30 sekunnin ajan, kunnes depotlaastarin reunat kiinnittyvät hyvin
- Jos depotlaastari irtoaa, uusi laastari kiinnitetään loppupäivän ajaksi. Se on vaihdettava uuteen normaaliin aikaan seuraavana päivänä.
- depotlaastaria voidaan käyttää kaikissa normaalielämän tilanteissa, mukaan lukien kylvettyessä ja lämpimällä ilmalla
- depotlaastaria ei saa altistaa pitkäaikaisesti ulkoisille lämmönlähteille (esim. liialliselle auringolle, saunalle, solariumille)
- depotlaastaria ei saa leikata osiin.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketusihottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Tämä ilmenee etenkin annosta muutettaessa. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Lääkevalmisteen väärinkäyttö ja annostusvirheestä johtuva yliannostus

Rivastigmiinidepotlaastareiden väärinkäyttö ja annostusvirheet ovat johtaneet vakaviin haittavaikutuksiin; jotkin tapauksista vaativat sairaalahoitoa, ja harvoin johtivat kuolemaan (ks. kohta 4.9). Suurin osa väärinkäyttö- ja annostusvirhetapauksista olivat seurausta siitä, että edellistä

depotlaastaria ei irrotettu ennen uuden laastarin laittamista ja useiden depotlaastareiden yhtäaikaisesta käytöstä. Potilaita ja heidän hoitajiaan on ohjeistettava tärkeistä rivastigmiinidepotlaastarin annostusohjeista (ks. kohta 4.2).

Ruuansulatuskanavan häiriöt

Annoksesta riippuvia ruuansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä hoidon alussa tai annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Painon lasku

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat lahtua koliiniesteraasin estäjien kuten rivastigmiinin käytön aikana. Potilaan painoa on tarkkailtava rivastigmiinidepotlaastarien käytön aikana.

Bradykardia

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Muut haittavaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos Rivastor-depotlaastareita määrätään:

- potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8)
- potilaille, joilla on aktiivinen mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin, sillä rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä (ks. kohta 4.8)
- potilaille, joilla on alttius virtsateiden tukokselle ja kouristuskohtauksille, sillä kolinomimeettiset aineet saattavat indusoida tai pahentaa näitä sairauksia
- potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieydy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Muut varoitukset ja varotoimet

Rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Rivastor-depotlaastarien käsittelyn jälkeen on varottava, ettei depotlaastarien sisältämiä aineita pääse silmiin (ks. kohta 5.3). Kädet on pestävä saippualla ja vedellä depotlaastarin irroittamisen jälkeen. Silmäkontaktitapauksissa tai jos silmät punoittavat depotlaastarin vaihdon jälkeen, silmät on huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä ja mikäli tilanne ei korjaannu, on otettava yhteys lääkäriin.

Erityisryhmät

- Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, ja haittavaikutukset saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.2). Nosta annosta varovasti ja seuraa näitä potilaita haittavaikutusten varalta (esim. liiallinen pahoinvointi tai oksentelu). Harkitse ylläpitoannoksen pienentämistä 4,6 mg/24 h depotlaastariin, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.
- Maksan vajaatoiminta: Kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia. Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näiden potilaiden kohdalla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annoksen säätämisessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiinidepotlaastareilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Rivastigmiini on koliinesteriinin estäjä, joten se saattaa voimistaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutuksia anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten vaikutustensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei tulisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyriini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitaalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan lukien psykoosilääkkeet kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini, tulee seurata huolella, ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seurantaa mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa suun kautta annettavaa rivastigmiinia käytettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai

fluoksetiinin kanssa. Suun kautta annettava rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja suun kautta annettavan rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin antaminen samanaikaisesti usein käytettyjen lääkevalmisteiden kuten antasidien, antiemeettien, diabeteslääkkeiden, keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kalsiuminestäjien, inotrooppisten aineiden, angina pectoris -lääkkeiden, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, estrogeenien, kipulääkkeiden, bentsodiatsepiinien ja antihistamiinien kanssa ei aiheuttanut muutoksia rivastigmiinin kinetiikassa eikä suurentanut kliinisesti merkittävien haittavaikutusten riskiä.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa, tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa pyörtymistä tai deliriumia. Tämän seurauksena rivastigmiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiapotilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa (yleensä lievistä keskivaikeisiin) ovat yleisimpiä rivastigmiinidepotlaastareiden käytön yhteydessä esiintyvistä haittavaikutuksista. Seuraavaksi yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavaan liittyvät haittavaikutukset kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on listattu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin 1670 Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla rivastigmiinidepotlaastareilla tehdyissä satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa lume- ja

aktiivikontrolloidussa 24–48 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisissä tiedoissa.

Taulukko 1

Infektiot	
Yleinen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitse mus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen
Melko harvinainen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Ahdistus, masennus, delirium, kiihtyneisyys
Melko harvinainen	Aggressiivisuus
Tuntematon	Hallusinaatiot, levottomuus, painajaiset
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, pyörtyminen, huimaus
Melko harvinainen	Psykomotorinen yliaktiivisuus
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaalioireet
Tuntematon	Parkinsonin taudin paheneminen, kouristukset, vapina, uneliaisuus
Sydän	
Melko harvinainen	Bradykardia
Tuntematon	Eteis-kammiokatkos, eteisvärinä, takykardia, sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Tuntematon	Kohonnut verenpaine
Ruansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruansulatushäiriöt, vatsakipu
Melko harvinainen	Mahahaava
Tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus, suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Iho ja ihonalainen kud os	
Yleinen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina, ihottuma, eryteema, urtikaria, rakkulat, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Ihoreaktiot depotlaastarin kiinnityskohdassa (esim. kiinnityskohdan punoitus*, kiinnityskohdan kutina*, kiinnityskohdan turvotus*, kiinnityskohdan ihottuma, kiinnityskohdan ärsytys), asteeniset tilat (esim. väsymys, voimattomuus), kuume, laihduminen
Harvinainen	Kaatuminen

*24 viikkoa kestäneessä japanilaisilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa kiinnityskohdan punoituksen, kiinnityskohdan kutinan sekä kiinnityskohdan turvotuksen raportoitiin olevan ”hyvin yleinen”.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun yllä mainitussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin 13,3 mg/24 h annosta suurempia annoksia, unettomuutta ja sydämen vajaatoimintaa todettiin useammin kuin 13,3 mg/24 h ryhmässä tai lumeryhmässä. Tämä viittaa annos-vaikutussuhteen olemassaoloon. Rivastigmiini 13,3 mg/24 h depotlaastariyhmässä näitä tapahtumia ei kuitenkaan esiintynyt sen useammin kuin lumeryhmässäkään.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu vain rivastigmiinikapselien ja -oraaliliuoksen käytön yhteydessä eikä siis rivastigmiinidepotlaastareilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa: huonovointisuus, sekavuus,

lisääntynyt hikoilu (yleinen); pohjukaissuolihaavat, angina pectoris (harvinainen); ruuansulatuskanavan verenvuodot (hyvin harvinainen) ja joissakin tapauksissa voimakas oksentelu, johon liittyi ruokatorven repeämä (yleisyys tuntematon).

Ihoärsytys

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kiinnityskohdan reaktiot olivat vakavuudeltaan enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia. Tapauksia, joissa kiinnityskohdan ihoreaktiot johtivat hoidon lopettamiseen, oli $\leq 2,3$ %:lla rivastigmiinidepotlaastareita käyttävillä potilailla. Hoidon lopettamiseen johtavien kiinnityskohdan reaktioiden ilmaantuvuus oli korkeampi aasialaisilla potilailla ollen 4,9 %:lla kiinalaisista ja 8,4 %:lla japanilaisista potilaista.

24 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaiden ihoreaktiot mitattiin jokaisen käynnin yhteydessä erityisellä ihoärsytysasteikolla.

Rivastigmiinidepotlaastareita käyttäneillä potilailla ihoärsytys oli vakavuudeltaan enimmäkseen vähäistä tai lievää. Ihoärsytys luokiteltiin vakavaksi $\leq 2,2$ %:lla potilaista näissä tutkimuksissa ja $\leq 3,7$ %:lla potilaista japanilaisessa tutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat suun kautta otettavaa rivastigmiinihoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergista toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammissa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuskohtauksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, uneliaisuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Rivastigmiinidepotlaastareiden väärinkäytöstä/annostusvirheistä (käytössä useampi kuin 1 laastari samaan aikaan) seuranneita yliannostustapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen sekä harvoin kliinisissä lääketutkimuksissa.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia, ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa kaikki Rivastor-depotlaastarit

on irrotettava välittömästi, eikä seuraavien 24 tunnin aikana saa kiinnittää uutta depotlaastaria. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, antikoliinesterasit, ATC-koodi: N06DA03

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliinesterasien estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliinesterasien (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla peroraalisen rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Peroraalisen rivastigmiinin butyryylikoliinesterasiasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n aktiivisuutta estävä vaikutus.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa koskevat kliiniset tutkimukset

Rivastigmiinidepotlaastarien teho Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa ydintutkimuksessa ja sen avoimessa jatkovaiheessa sekä 48 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, vertailuvalmisteella tehdyssä tutkimuksessa.

24 viikon pituinen lumekontrolloitu tutkimus

Lumekontrolloituun tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–20. Rivastigmiinin teho osoitettiin riippumattomilla, alaspesifisillä arviointimenetelmillä, joita käytettiin 24 viikon hoitajakson aikana määrääjain. Näihin menetelmiin kuuluivat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toimista, joihin kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotiaskareet kuten ostokset, orientaatiokyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito). Näistä kolmesta arviointimenetelmästä viikon 24 kohdalla saadut tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 2.

Taulukko 2

ITT-LOCF-populaatio	Rivastigmiini-depotlaastarit 9,5 mg/24 h n = 251	Rivastigmiini-kapselit 12 mg/vrk n = 256	Lumelääke n = 282
ADAS-Cog			
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	(n = 248) 27,0 ± 10,3	(n = 253) 27,9 ± 9,4	(n = 281) 28,6 ± 9,9
Keskimääräinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-arvo vs. lumelääke	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Keskiarvo ± keskihajonta	(n = 248) 3,9 ± 1,20	(n = 253) 3,9 ± 1,25	(n = 278) 4,2 ± 1,26
p-arvo vs. lumelääke	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	(n = 247) 50,1 ± 16,3	(n = 254) 49,3 ± 15,8	(n = 281) 49,2 ± 16,0
Keskimääräinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-arvo vs. lumelääke	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ vs. lumelääke

ITT: hoitoaikomus; LOCF: viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio

¹ Perustuu ANCOVA-malliin, jossa tekijöinä hoito ja maa, kovariaattina lähtötilanteessa mitattu arvo. Negatiivinen ADAS-Cog-muutos osoittaa paranemista. Positiivinen ADCS-ADL-muutos osoittaa paranemista.

² Perustuu CMH-testiin (van Elterenin testi), jaottelu maan perusteella. ADCS-CGIC-pistearvo < 4 osoittaa paranemista.

Tulokset potilaista, joilla todettiin 24 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty taulukossa 3. Kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemiseksi ADAS-Cog-pisteissä, ADCS-CGIC-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa, ja ADCS-ADL-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa.

Taulukko 3

	Potilaat, joilla todettiin kliinisesti merkitsevä vaste (%)		
	Rivastigmiini-depotlaastarit 9,5 mg/24 h n = 251	Rivastigmiini-kapselit 12 mg/vrk n = 256	Lumelääke n = 282
ITT-LOCF-populaatio			
Vähintään 4 pisteen paraneminen ADAS-Cog-pisteissä ja ADCS-CGIG-pistearvon ja ADCS-ADL-pistearvon pysyminen vähintään lähtöarvossa	17,4	19,0	10,5
p-arvo vs. lumelääke	0,037*	0,004*	

* $p \leq 0,05$ vs. lumelääke

Lokeromallin mukaan 9,5 mg/24 h depotlaastareilla saavutettu altistus oli samankaltainen kuin 12 mg/vrk peroraalisella annoksella saavutettu altistus.

48 viikon pituinen aktiivikontrolloitu tutkimus

Aktiivisella vertailuvalmisteella toteutettuun tutkimukseen osallistui potilaita, joiden MMSE- lähtöpisteet olivat 10–24. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata 13,3 mg/24 h depotlaastarin ja 9,5 mg/24 h depotlaastarin tehoa 48 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla, joiden toimintakyky ja kognitio olivat heikentyneet aiemman 24–48 viikon pituisen avoimen hoitovaiheen jälkeen. Avoimessa vaiheessa käytettiin ylläpitohoitona 9,5 mg/24 h depotlaastaria. Toimintakyvyn heikkenemistä arvioi tutkija, ja kognition heikkenemisen määritelmänä oli MMSE-pisteiden pieneneminen > 2 pisteellä edellisestä käynnistä tai > 3 pisteellä lähtötilanteesta. Tehoa arvioitiin ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, suoritusperusteinen kognitioasteikko) sekä ADCS-IADL (Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) -työkaluilla, joiden avulla arvioidaan välineellisten toimintojen suorittamista, kuten talousasioiden hoito, ruuanvalmistus, kaupassa käynti, kyky orientoitua ympäristöön ja kyky selviytyä ilman valvontaa. Taulukossa 4 esitetään yhteenvetona 48 viikon tulokset näillä kahdella asteikolla arvioituna.

Taulukko 4

Populaatio/ Käynti		Rivastigmiini- depotlaastari 15 cm ² n = 265	Rivastigmiini- depotlaastari 10 cm ² n = 271	Rivastigmiini- depotlaastari 15 cm ²	Rivastigmiini- depotlaastari 10 cm ²					
		n	Keski- arvo	n	Keski- arvo	DLSM	95 % CI	p-arvo		
ADAS-Cog										
LOCF		Lähtö- tilanne	264	34,4	268	34,9				
	Kaksois- sokkoutus viikko 48	Arvo	264	38,5	268	39,7				
		Muutos	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL										
LOCF		Lähtö- tilanne	265	27,5	271	25,8				
	Viikko 48	Arvo	265	23,1	271	19,6				
		Muutos	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI = luottamusväli.

DLSM = pienimmän neliösumman keskiarvojen ero.

LOCF = viimeisimmän havaintoarvon eteenpäin siirtämismenettely.

ADAS-cog-pisteet: Negatiivinen DLSM-muutos tarkoittaa, että tilanne koheni rivastigmiini 15 cm² -depotlaastareilla enemmän kuin rivastigmiini 10 cm² -depotlaastareilla.

ADCS-IADL-pisteet: Positiivinen DLSM-muutos tarkoittaa, että tilanne koheni rivastigmiini 15 cm² -depotlaastareilla enemmän kuin rivastigmiini 10 cm² -depotlaastareilla.

N on niiden potilaiden lukumäärä, joista on saatavana lähtötilanteen arvio (aiemman, avoimen vaiheen viimeinen arvio) ja vähintään 1 arvio lähtötilanteen jälkeen (LOCF-arviota varten).

DLSM, 95 % CI ja p-arvot perustuvat maan ja ADAS-cog-lähtöpisteiden mukaan korjattuun ANCOVA-malliin (kovarianssianalyysiin).

*p < 0,05

Lähde: Tutkimus D2340 – taulukko 11-6 ja taulukko 11-7

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy rivastigmiinidepotlaastareista hitaasti. Mitattavia plasman lääkeainepitoisuuksia on havaittavissa vasta 0,5-1 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. C_{max} saavutetaan 10–16 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen plasman lääkeainepitoisuudet pienenevät hitaasti 24 tunnin annostelujakson aikana. Mikäli annostelua jatketaan (kuten vakaassa tilassa) ja depotlaastari vaihdetaan uuteen, plasman lääkeainepitoisuuksien hidas lasku jatkuu vielä keskimäärin noin 40 minuutin ajan, kunnes uudesta depotlaastarista imeytyy lääkeainetta nopeammin kuin sitä eliminoituu, ja pitoisuudet plasmassa lähtevät taas nousuun saavuttaen uuden huippuarvon noin 8 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa pienimmät lääkeainepitoisuudet ovat noin 50 % huippupitoisuuksista toisin kuin suun kautta tapahtuvassa annostelussa, jossa lääkeainepitoisuudet pienenevät lähes olemattomiksi annosten välillä.

Rivastigmiinialtistus (C_{max} ja AUC) suureni epäsuhtaisesti 2,6-kertaiseksi kun annos suurennettiin 4,6 mg/24 h depotlaastarista 9,5 mg/24 h depotlaastariin ja 4,9-kertaiseksi kun annos suurennettiin 13,3 mg/24 h depotlaastariin, joskin vaikutus on lievempi kuin perorallisen lääkemuodon kohdalla.

Huippupitoisuuksien ja pienimpien pitoisuuksien suhteellista eroa ($[C_{max} - C_{min}]/C_{avg}$) mittaava vaihteluideksi (FI) oli rivastigmiini 4,6 mg/24 h depotlaastarilla 0,58, rivastigmiini 9,5 mg/24 h depotlaastarilla 0,77 ja rivastigmiini 13,3 mg/24 h depotlaastarilla 0,72. Huippupitoisuuksien ja pienimpien

pitoisuuksien välinen ero oli siis huomattavasti pienempi kuin peroraalisen lääkemudon kohdalla (FI = 3,96 [6 mg/vrk] ja 4,15 [12 mg/vrk]).

Depotlaastarista 24 tunnin aikana vapautuva annos (mg/24 h) ei ole suoraan verrattavissa kapselin sisältämään rivastigmiiniannokseen (mg) plasmassa 24 tunnin aikana saavutettavien rivastigmiinipitoisuuksien suhteen.

Rivastigmiinin kerta-annoksen farmakokineettisten parametrien potilaskohtainen vaihtelu (suhteutettu annokseen ja potilaan painoon) oli ihon läpi annettaessa 43 % (C_{max}) ja 49 % (AUC_{0-24h}) ja suun kautta otettaessa 74 % ja 103 %. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä vakaan tilan tutkimuksessa potilaiden välinen vaihtelu oli depotlaastarien käytön yhteydessä enintään 45 % (C_{max}) ja 43 % (AUC_{0-24h}) ja peroraalisen lääkemudon käytön yhteydessä enintään 71 % ja 73 %.

Vakaassa tilassa vaikuttavalle aineelle altistumisen (rivastigmiini ja NAP226-90-metaboliitti) ja potilaan painon välillä havaittiin yhteys Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. 65 kg painavaan potilaaseen verrattuna 35 kg painavan potilaan rivastigmiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat noin kaksi kertaa suuremmat ja 100 kg painavan potilaan rivastigmiinipitoisuudet noin puolta pienemmät. Painon vaikutus potilaan altistukseen vaikuttavalle aineelle viittaa siihen, että hyvin pienipainoisten potilaiden annoksen suurentaminen vaatii erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Suurin altistus (AUC_{∞}) rivastigmiinille (ja NAP226-90-metaboliitille) saavutettiin, kun depotlaastari kiinnitettiin yläselkään, rintakehään tai olkavarteen. Altistus oli noin 20–30 % pienempi, kun depotlaastari kiinnitettiin vatsan alueelle tai reiteen.

Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei todettu merkittävää rivastigmiinin tai NAP226-90-metaboliitin kertymistä plasmassa, mutta depotlaastarihoidon toisena päivänä mitatut lääkepitoisuudet olivat ensimmäisen hoitopäivän pitoisuuksia suuremmat.

Jakautuminen

Rivastigmiini sitoutuu heikosti (noin 40-prosenttisesti) plasman proteiineihin. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen, ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti, ja sen eliminaation ilmeinen puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Imeytymisnopeus rajoitti eliminaatiota (flip-flop-kinetiikka), mikä selittää sen, miksi $t_{1/2}$ oli depotlaastarien käytön jälkeen (3,4 h) pidempi kuin peroraalisen tai laskimoon annettavan hoidon jälkeen (1,4–1,7 h). Rivastigmiini metaboloituu pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta NAP226-90-metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin heikko asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro -tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähäisessä määrin rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/h laskimoon annetun 0,2 mg:n annoksen jälkeen ja laski tasolle 70 l/h laskimoon annetun 2,7 mg:n annoksen jälkeen. Tämä sopii rivastigmiinin eliminaation saturoitumisesta johtuvaa ei-lineaarista ja epäsuhtaista farmakokinetiikkaa koskeviin havaintoihin.

Metaboliitin ja alkuperäisen lääkeaineen AUC_{∞} -suhde oli depotlaastarin käytön jälkeen noin 0,7 ja peroraalisen annostelun jälkeen noin 3,5. Tämä viittaa siihen, että metabolia jää transdermaalisen hoidon kohdalla huomattavasti vähäisemmäksi kuin peroraalisen hoidon kohdalla. NAP226-90-metaboliittia muodostuu depotlaastarien käytön yhteydessä vähemmän kuin suun kautta toteutettavan hoidon

yhteydessä luultavasti siksi, että presysteemistä metaboliaa (ensikierron metaboliaa maksassa) ei tapahdu.

Eliminaatio

Muuttumattomassa muodossa olevan rivastigmiinin pitoisuudet virtsassa jäävät häviävän pieniksi. Depotlaastarien käytön yhteydessä pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. Peroraalisen ¹⁴C-rivastigmiinin annon jälkeen lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23 % Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n = 75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Ikäkkäät

Ikä ei vaikuttanut rivastigmiinialtistukseen, kun Alzheimerin tautia sairastavia potilaita hoidettiin rivastigmiinidepotlaastareilla.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinidepotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Peroraalisen annon jälkeen rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin henkilöihin verrattuna.

3 mg:n ja 6 mg:n peroraalisen kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen rivastigmiinin puhdistuma oli noin 46–63 % alhaisempi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n=10, Child-Pughin luokitus 5–12, biopsialla todennettu) kuin terveillä yksilöillä (n=10).

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinidepotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kreatiinipuhdistumalla ei ollut selvää vaikutusta rivastigmiinin tai sen metaboliitin vakaan tilan pitoisuuksiin joukkoanalyysissä. Annosta ei ole tarpeen muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta ja paikallisesti annosteltavalla rivastigmiinilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla, kaniineilla, koirilla ja minisioilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Suun kautta tapahtuvaa ja paikallista annostelua jouduttiin rajoittamaan tutkimuksissa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden takia.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli yli 10⁴ kertaa suurempi kuin odotettavissa oleva kliininen altistus. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu suurimmalla siedetyllä peroraalisella ja paikallisesti annettulla annoksella tehdyissä hiiritutkimuksissa eikä suurimmalla siedetyllä peroraalisella annoksella tehdyssä rottatutkimuksessa. Altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli suurin piirtein samaa luokkaa kuin rivastigmiinikapselien ja -depotlaastarien suurimmilla annoksilla saavutettu altistus ihmisillä.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa

tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa. Tiineillä eläimillä ei ole tehty spesifisiä ihotutkimuksia.

Rivastigmiinidepotlaastarit eivät olleet fototoksisia eikä niiden katsottu olevan herkistäviä. Joissakin muissa ihotoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa koe-eläimillä (myös verrokeilla) todettiin lievää ihoärsytystä. Tämän perusteella rivastigmiinidepotlaastarit saattavat aiheuttaa potilaille lievää ihon punoitusta.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys. Potilaan tai potilasta hoitavan henkilön on siis varottava, ettei depotlaastarin sisältämiä aineita pääse silmiin depotlaastarin käsittelyn jälkeen (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Matriksi:

Poly [(2-etyyliheksyyli)akrylaatti, vinyliasetaatti]
Keskisuuren molekyylipainon polyisobuteeni
Suuren molekyylipainon polyisobuteeni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Parafiini, kevyt nestemäinen

Taustakalvo:

Polyeteeni/kestomuovihartsialumiinilla päällystetty polyesterikalvo

Repäisykerros:

Polyesterikalvo, fluoropolymeeripinnoitus
Oranssi painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Depotlaastarin kiinnityskohdassa ei pidä käyttää emulsiovoiteita, kosteusvoiteita eikä talkkia, sillä ne voivat heikentää laastarin kiinnitystä.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Poista depotlaastari annospussista vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lapsiturvalliset annospussit on valmistettu moneen kertaan laminoidusta paperi/polyeteenireftalaatti/alumiini/polyakryliniitriili- tai paperi/polyeteenireftalaatti/polyeteeni/alumiini/LasPolD-materiaalista. Yksi annospussi sisältää yhden depotlaastarin.

Jokainen depotlaastari on suojattu taustakerroksella, joka on valmistettu silikonidusta polyeteenireftalaattikalvosta.

Saatavana on 7 tai 30 annospussia sisältäviä pakkauksia sekä 60 tai 90 pussia sisältäviä monipakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytetyt depotlaastarit tulee taittaa kahtia liimapuoli sisäänpäin, laittaa takaisin alkuperäiseen annospussiinsa ja hävittää turvallisesti ja poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä. Käytetyt ja käyttämättä jääneet depotlaastarit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

4,6 mg/24 tuntia: 29876

9,5 mg/24 tuntia: 29877

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.3.2014

Viiimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.3.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastor 4,6 mg/24 timmar depotplåster

Rivastor 9,5 mg/24 timmar depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depotplåster frisätter 4,6 mg rivastigmin per 24 timmar. Varje depotplåster om 4,6 cm² innehåller 6,9 mg rivastigmin.

Varje depotplåster frisätter 9,5 mg rivastigmin per 24 timmar. Varje depotplåster om 9,2 cm² innehåller 13,8 mg rivastigmin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Varje plåster är ett tunt depotplåster av matrixtyp. Utsidan av plåsterfilmen är ljusbrun.

Varje plåster är märkt med orange text ”RIV-TDS 4.6 mg/24 h”.

Varje plåster är märkt med orange text ”RIV-TDS 9.5 mg/24 h”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom. Diagnos ska ställas i enlighet med aktuella riktlinjer. Som vid all behandling insatt på patienter med demens bör behandling med rivastigmin endast påbörjas om vårdgivare finns tillgänglig och kan administrera och övervaka behandlingen kontinuerligt.

Dosering

Depotplåster	Frisläppningstakt per 24 timmar <i>in vivo</i> av rivastigmin
Rivastor 4,6 mg/24 timmar	4,6 mg
Rivastor 9,5 mg/24 timmar	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 timmar*	13,3 mg

* En styrka på 13,3 mg/24 timmar kan inte uppnås med denna produkt. För tillstånd där denna styrka bör användas, hänvisas till andra rivastigmin produkter där depotplåster på 13,3 mg/24 timmar styrka finns tillgängligt.

Initial dos

Behandlingen påbörjas med 4,6 mg/24 timmar.

Underhållsdos

Efter minst fyra veckors behandling, och om dosen tolereras väl enligt behandlande läkare, bör dosen 4,6 mg/24 timmar ökas till den rekommenderade dagliga effektiva dosen 9,5 mg/24 timmar, som bör fortsätta så länge som patienten fortsätter att uppvisa gynnsamma effekter av behandlingen.

Dosökning

9,5 mg/24 timmar är den rekommenderade dagliga effektiva dosen, som bör fortsätta så länge som patienten fortsätter att uppvisa gynnsamma effekter av behandlingen. Efter minst 6 månaders behandling med 9,5 mg/24 timmar, förutsatt att denna dos är vältolererad, kan behandlande läkare överväga en ökning av dosen till 13,3 mg/24 timmar för patienter som uppvisat betydelsefull kognitiv försämring (t.ex. minskning av MMSE-poäng) och/eller funktionell nedsättning (baserad på läkarens bedömning) under behandling med den rekommenderade dagliga effektiva dosen 9,5 mg/24 timmar (se avsnitt 5.1).

Den kliniska nyttan med rivastigmin bör kontrolleras regelbundet. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt vid den optimala dosen inte längre föreligger.

Behandlingen bör temporärt avbrytas om gastrointestinala biverkningar observeras, tills biverkningarna avklingar. Behandlingen med depotplåster kan återupptas med samma dos, om behandlingen endast varit avbruten under högst tre dagar. I annat fall bör behandlingen återinsättas med 4,6 mg/24 timmar.

Byte från kapslar eller oral lösning till depotplåster

Baserat på jämförelse av peroralt och transdermalt intag av rivastigmin (se avsnitt 5.2) kan patienter som behandlas med rivastigmin kapslar eller oral lösning ställas om på Rivastor plåster enligt följande:

- patient som står på en dos av 3 mg/dag med oralt rivastigmin kan byta till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar
- patient som står på en dos av 6 mg/dag med oralt rivastigmin kan byta till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar
- Patient som är välinställd med tolererbar oral dos på 9 mg/dag kan byta till depotplåster med 9,5 mg/24 timmar. Om den orala dosen 9 mg/dag inte är stabil och vältolererad rekommenderas ett byte till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar.
- patient som står på en dos 12 mg/dag oralt rivastigmin kan byta till depotplåster 9,5 mg/24 timmar.

Efter byte till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar och förutsatt att dessa är vältolererade bör efter ett minimum av 4 veckors behandling, dosen 4,6 mg/24 timmar höjas till 9,5 mg/24 timmar som är den rekommenderade effektiva dosen.

Det rekommenderas att det första depotplåstret appliceras dagen efter det att den sista orala dosen intagits.

Särskilda populationer

- **Pediatrik population:** Det finns ingen relevant användning av rivastigmin för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.
- **Patienter som väger under 50 kg:** Särskild försiktighet ska iakttas vid titrering av dos över den rekommenderade effektiva dosen 9,5 mg/24 timmar för patienter som väger under 50 kg (se avsnitt 4.4). De kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar.
- **Nedsatt leverfunktion:** På grund av ökad exponering vid lätt till måttlig nedsatt leverfunktion, vilket observerats för de orala läkemedelsformuleringarna, bör rekommendationer om dositering

med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga. Patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Särskild försiktighet skall utövas vid titrering hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

- Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Depotplåster bör appliceras en gång om dagen på ren, torr, hårfri, oskadad och frisk hud på övre eller nedre delen av ryggen, överarmen eller bröstet, där det inte nöts av åtsittande kläder. Applicering av depotplåstret på låret eller buken rekommenderas inte, eftersom minskad biotillgänglighet har observerats hos rivastigmin när depotplåstret har applicerats på dessa kroppsytor.

Depotplåstret bör inte appliceras på hud som är röd, irriterad eller skadad. Undvik att applicera nytt plåster på exakt samma hudyta inom 14 dagar, för att minimera eventuella risker för hudirritation.

Patienter och vårdgivare ska meddelas följande viktiga administreringsanvisningar:

- föregående dags plåster måste tas bort innan ett nytt sätts på varje dag (se avsnitt 4.9)
- Plåstret ska bytas till ett nytt efter 24 timmar. Endast ett plåster i taget ska användas (se avsnitt 4.9).
- plåstret ska tryckas fast hårt med handflatan i åtminstone 30 sekunder tills kanterna fäster ordentligt
- om plåstret faller av ska ett nytt sättas på för resten av dagen, sedan ska det bytas till ett nytt igen vid den vanliga tiden nästa dag
- plåstret kan användas i alla dagliga aktiviteter, inklusive vid bad och varmt väder
- depotplåstret ska inte utsättas för yttre värmekällor (t.ex. överdrivet solande, bastu, solarium) under en längre tid
- plåstret ska inte klippas i bitar.

4.3 Kontraindikationer

Användningen av detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen rivastigmin, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Frekvensen och graden av biverkningar ökar vanligen vid högre doser, särskilt vid dosändring. Ifall behandlingen avbryts i fler än tre dagar, ska den återinsättas med 4,6 mg/24 timmar.

Felanvändning av läkemedlet och doseringsfel som orsakar överdosering

Felanvändning av läkemedlet och doseringsfel med rivastigmin depotplåster har orsakat allvarliga biverkningar. Vissa fall har krävt inläggning på sjukhus och har i sällsynta fall lett till dödsfall (se avsnitt 4.9). De flesta fall av felanvändning av läkemedlet och doseringsfel har berott på att det gamla plåstret inte har tagits bort när ett nytt har satts på samt användning av flera plåster på samma gång. Patienter och vårdgivare måste meddelas viktiga administreringsanvisningar för rivastigmin depotplåster (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade och kan uppträda vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symtom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Dehydrering kan vara associerat med allvarlig utgång.

Viktminskning

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt när de tar kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Patientens vikt bör kontrolleras under behandling med rivastigmin depotplåster.

Bradykardi

Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, en predisposition för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Andra biverkningar

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Rivastor depotplåster:

- till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8),
- till patienter med aktivt magsår eller duodenalt sår eller patienter som är predisponerade för dessa tillstånd, eftersom rivastigmin kan ge upphov till ökad magsyrasekretion (se avsnitt 4.8),
- till patienter som är predisponerade för blåsobstruktion och kramper, eftersom kolinomimetika kan inducera eller förvärra dessa sjukdomar,
- till patienter som har haft astma eller obstruktiv lungsjukdom.

Hudreaktioner på applikationsstället

Hudreaktioner på applikationsstället kan förekomma med rivastigmin plåster och är vanligtvis milda eller måttliga i intensitet. Patienter och vårdgivare ska meddelas i enlighet därmed.

Reaktionerna i sig är inte en indikation på sensibilisering, men användning av rivastigmin plåster kan dock leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om reaktioner vid applikationsstället sprids utanför plåstrets storlek, om tecken på en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. ökande erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras signifikant inom 48 timmar efter avlägsnande av plåstret. I dessa fall ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har utbredd allergisk dermatit rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Andra varningar och försiktighetsåtgärder

Rivastigmin kan förvärra eller framkalla extrapyramidala symtom.

Kontakt med ögonen bör undvikas efter hantering av Rivastor depotplåster (se avsnitt 5.3). Händerna ska tvättas med tvål och vatten när plåstret har tagits bort. Om plåstret kommer i kontakt med ögonen, eller om ögonen blir röda efter hantering av plåstret, skölj omedelbart med rikligt med vatten och kontakta läkare om symtomen inte försvinner.

Särskilda populationer

- Patienter som väger under 50 kg kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar (se avsnitt 4.2). Titra dessa patienter försiktigt och övervaka dem med avseende på biverkningar (t.ex. överdrivet illamående eller kräkningar) och överväg att minska underhållsdosen till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar om sådana biverkningar uppstår.
- Nedsatt leverfunktion: Patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler biverkningar. Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Särskild försiktighet skall iaktas vid titrering hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med rivastigmin depotplåster.

Rivastigmin är en kolinesterashämmare och kan därför förstärka effekterna av muskelavslappande medel av succinylkolinotyp under narkos. Försiktighet rekommenderas därför vid val av anestesiläkemedel. Eventuell dosjustering eller tillfälligt avbrytande av behandlingen kan övervägas vid behov.

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga additiva effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Additiva effekter som leder till bradykardi (vilket kan resultera i synkope) har rapporterats vid kombinerad användning av olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara associerade med högst risk, men rapporter har också inkommit för patienter som använt andra betablockerare. Försiktighet ska därför iaktas när rivastigmin kombineras med betablockerare samt även andra medel som kan orsaka bradykardi (t.ex. klass III antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor för torsades de pointes, ska försiktighet iaktas vid kombination av rivastigmin med torsades de pointes-inducerande läkemedel såsom antipsykotika dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan oralt rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av oralt rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem observerades efter samtidig administrering av digoxin och oralt rivastigmin.

Samtidig administrering av rivastigmin och andra vanliga läkemedel, såsom antacida, antiemetika, diabetesläkemedel, centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel, kalciumkanalblockerare, inotropa medel, läkemedel för behandling av angina pectoris, icke-steroida antiinflammatoriska medel,

östrogener, analgetika, bensodiazepiner och antihistaminer, förändrade inte rivastigmens kinetik och ökade inte risken för kliniskt relevanta, ogynnsamma effekter.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmens metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Rivastigmin och/eller dess metaboliter passerar placentan hos dräktiga djur. Uppgift saknas om huruvida detta sker hos människa. Data saknas från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Hos djur utsöndras rivastigmin i mjölk. Uppgift saknas om huruvida rivastigmin passerar över i modersmjölken. Kvinnor som tar rivastigmin bör därför inte amma.

Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmin har observerats på fertilitet eller fortplantningsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kända effekter av rivastigmin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka synkope eller delirium. Rivastigmin har följaktligen mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hudreaktioner på applikationsstället (vanligtvis mildt till måttligt erytem på applikationsstället) är de vanligaste biverkningarna som observerats vid användning med rivastigmin depotplåster. De näst vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, inklusive illamående och kräkning.

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar i tabellform

Av tabell 1 framgår de biverkningar som rapporterats hos 1670 patienter med Alzheimers demens, som deltagit i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier och fått behandling med rivastigmin depotplåster under 24-48 veckor samt från data efter marknadsgodkännande.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Vanliga	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexi, minskad aptit

Mindre vanliga	Dehydrering
Psykiatriska störningar	
Vanliga	Oro, depression, delirium, agitation
Mindre vanliga	Aggression
Ingen känd frekvens	Hallucinationer, rastlöshet, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, synkope, yrsel
Mindre vanliga	Psykomotorisk hyperaktivitet
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom
Ingen känd frekvens	Försämring av Parkinsons sjukdom, krampanfall, tremor, somnolens
Hjärtat	
Mindre vanliga	Bradykardi
Ingen känd frekvens	AV-block, förmaksflimmer, takykardi, sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Hypertoni
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkning, diarré, dyspepsi, buksmärta
Mindre vanliga	Magsår
Ingen känd frekvens	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit, förhöjda levervärden
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Utslag
Ingen känd frekvens	Pruritus, erytem, urtikaria, vesikler, utbredd allergisk dermatit (utbredd)
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Hudreaktioner på applikationsstället (t.ex. erytem*, prurit*, ödem*, dermatit, irritation på applikationsstället), asteniska tillstånd (t.ex. trötthet, asteni), pyrexia, viktnedgång
Sällsynta	Fall

*I en 24-veckors kontrollerad studie med japanska patienter rapporterades erytem, ödem och pruritus på applikationsstället som ”mycket vanliga”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

När högre doser än rivastigmin 13,3 mg/24 timmar användes i ovannämnda placebokontrollerade studie observerades insomnia och hjärtsvikt oftare än med 13,3 mg/24 timmar eller placebo, vilket tyder på att effekten har samband med dosen. Dessa biverkningar uppträdde emellertid inte i högre frekvens med rivastigmin 13,3 mg/24 timmar än med placebo.

Följande biverkningar har endast observerats med rivastigmin kapslar och oral lösning men inte i kliniska studier med rivastigmin depotplåster: sjukdomskänsla, förvirring, ökade svettningar (vanligt), duodenalt sår, angina pectoris (sällsynt), gastrointestinal blödning (mycket sällsynt) och vissa fall av svåra kräkningar på grund av esofagusruptur (ingen känd frekvens).

Hudirritation

I dubbelblinda kontrollerade kliniska provningar var reaktioner på applikationsstället mestadels lätta till måttliga i allvarlighetsgrad. Incidensen av hudreaktioner på applikationsstället som ledde till utsättning av behandling var $\leq 2,3$ % hos patienter som behandlades med rivastigmin depotplåster. Incidensen av hudreaktioner på applikationsstället som ledde till utsättning av behandling var högre i den asiatiska populationen, 4,9 % i den kinesiska respektive 8,4 % i den japanska populationen.

I en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning mättes hudreaktionerna vid varje besök med hjälp av en skattningsskala. Hudirritation var mestadels lätt till måttlig i allvarlighetsgrad när det observerades hos patienter som behandlades med rivastigmin depotplåster. Det klassades som allvarligt hos $\leq 2,2$ % av patienterna i dessa studier och hos $\leq 3,7$ % av patienterna som behandlades med rivastigmin depotplåster i en japansk studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering av oralt rivastigmin har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen.

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarina symtom som observeras vid måttliga förgiftningar såsom mios, rodnad, matsmältningsrubbnings inkluderande magsmärta, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi, bronkospasm och ökad bronkiell sekretion, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, tårflöde, hypotension och hypersalivering.

I mer allvarliga fall kan nikotinliknande effekter utvecklas såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillestånd med möjlig dödlig utgång.

Efter marknadsgodkännandet har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnlighet, förvirringstillstånd, högt blodtryck, hallucinationer och sjukdomskänsla. Överdoser med rivastigmin depotplåster pga felanvändning/doseringsfel (applicering av flera plåster samtidigt) har rapporterats efter marknadsföring och sällsynt i kliniska prövningar.

Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 3,4 timmar och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att alla Rivastor depotplåster tas bort omedelbart. Inget ytterligare depotplåster ska ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Initialt bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika; kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinergera nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkolin som frisätts av funktionellt intakta kolinergera neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinerget medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylkolinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40 % inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor av oralt rivastigmin dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesterasaktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med oralt rivastigmin var jämförbar med hämningen som erhöles av AChE-aktiviteten.

Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av rivastigmin depotplåster hos patienter med Alzheimers demens har visats i en 24-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad grundstudie och i en öppen förlängningsstudie samt i en 48-veckors dubbelblind studie med jämförelsepreparat.

24-veckors placebokontrollerad studie

De studerade patienterna i den placebokontrollerade studien hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10-20. Effekten har fastställts med oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som använts med regelbundna intervall under 24-veckorsperioden. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomin att göra). 24-veckorsresultaten för de tre skattningsskalorna framgår av tabell 2.

Tabell 2

	Rivastigmin depotplåster 9,5 mg/24 timmar N = 251	Rivastigmin kapslar 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF population			
ADAS-Cog			
	(n = 248)	(n = 253)	(n = 281)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-värde jämfört med placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			

	(n = 248)	(n = 253)	(n = 278)
Poäng, medelvärde ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-värde jämfört med placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
	(n = 247)	(n = 254)	(n = 281)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-värde jämfört med placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p ≤ 0,05 jämfört med placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

¹ Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och värde vid baslinjen som kovariat. En ändring i negativ riktning av ADAS-Cog tyder på förbättring. En ändring i positiv riktning av ADCS-ADL tyder på förbättring.

² Baserat på CMH-test (van Elteren test) blockering för land. ADCS-CGIC-poäng < 4 tyder på förbättring.

Resultaten för de patienter som svarat kliniskt relevant på behandlingen i den placebokontrollerade 24-veckorsstudien framgår av tabell 3. Kliniskt relevant förbättring definierades på förhand som minst 4 punkters förbättring enligt ADAS-Cog, ingen försämring enligt ADCS-CGIC och ingen försämring enligt ADCS-ADL.

Tabell 3

Patienter med kliniskt signifikant svar (%)			
	Rivastigmin depotplåster 9,5 mg/24 timmar N = 251	Rivastigmin kapslar 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF population			
Minst 4 poäng förbättring enligt ADAS-Cog och ingen försämring enligt ADCS-CGIC och ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-värde jämfört med placebo	0,037*	0,004*	

*p ≤ 0,05 jämfört med placebo

Som antytts i kompartmentmodeller var exponeringen för 9,5 mg/24 timmar depotplåster liknande den för en oral dos på 12 mg/dag.

48-veckors kontrollerad studie med aktivt jämförelsepreparat

De studerade patienterna i den kontrollerade studien med aktivt jämförelsepreparat hade ett initialt utgångsvärde för MMSE-poäng mellan 10-24. Studien var utformad att jämföra effekten av 13,3 mg/24 timmar depotplåster med 9,5 mg/24 timmar depotplåster under en 48-veckors dubbelblind behandlingsfas hos patienter med Alzheimers sjukdom som uppvisat funktionell och kognitiv nedsättning efter en initial 24-48 veckors öppen behandlingsfas med underhållsdosen 9,5 mg/24 timmar depotplåster. Funktionell nedsättning utvärderades av prövaren och kognitiv nedsättning definierades som en minskning av MMSE-poängen med > 2 poäng från föregående besök eller en minskning med

> 3 poäng från utgångsvärdet. Effekten har fastställts med ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga) och ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) som mäter instrumentella aktiviteter inkluderande upprätthållande av ekonomin, matlagning, inköp, förmåga att orientera sig i omgivningarna, förmåga att bli lämnad ensam. 48-veckorsresultaten för de två skattningsskalorna framgår av tabell 4.

Tabell 4

Population/ Besök		Rivastigmin plåster 15 cm ² N = 265	Rivastigmin plåster 10 cm ² N = 271	Rivastigmin plåster 15 cm ²	Rivastigmin plåster 10 cm ²				
		n	Medel- värde	n	Medel- värde	DLSM	95 %KI	p-värde	
ADAS-Cog									
LOCF		Utgångsvärde	264	34,4	268	34,9			
	DB- vecka 48	Värde	264	38,5	268	39,7			
		Förändring	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF		Utgångsvärde	265	27,5	271	25,8			
	Vecka 48	Värde	265	23,1	271	19,6			
		Förändring	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

KI – konfidensintervall.

DLSM – difference in least square means (skillnad i minsta kvadratmedelvärde).

LOCF – Last Observation Carried Forward.

ADAS-cog scores: En negativ skillnad i DLSM indikerar större förbättring med rivastigmin 15 cm² jämfört med rivastigmin 10 cm².

ADCS-IADL scores: En positiv skillnad i DLSM indikerar större förbättring med rivastigmin 15 cm² jämfört med rivastigmin 10 cm².

N är antalet patienter med en bedömning vid baseline (utgångsvärde, dvs. den sista bedömningen i den initiala öppna fasen) och med åtminstone 1 en bedömning efter baseline (för LOCF).

DLSM, 95 % KI, och p-värdet är baserat på en ANCOVA (analysis of covariance) modell justerad för land och utgångsvärde för ADAS-cog score.

* p < 0,05

Källa: Studie D2340-Tabell 11-6 och Tabell 11-7

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivastigmin, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivastigmin från rivastigmin depotplåster absorberas långsamt. Efter den första dosen kan koncentrationer ses i plasma efter 0,5-1 timme. C_{max} uppnås efter 10-16 timmar. Efter att ha uppnått maximal nivå sjunker plasmakoncentrationerna långsamt under resten av 24-timmarsperioden efter appliceringen. Vid flerdosbehandling (såsom vid steady state), och när depotplåstret byts mot ett nytt, går plasmakoncentrationerna först ner långsamt under cirka 40 minuter i genomsnitt, tills absorptionen från det nypåsatte depotplåstret blir snabbare än eliminationen. Plasmanivåerna börjar sedan stiga igen för att på nytt uppnå maximal koncentration efter cirka 8 timmar. Vid steady state är dalnivåerna cirka 50 % av de maximala nivåerna, i motsats till oral administrering, då koncentrationerna faller ner till praktiskt taget noll mellan doserna. Även om det är mindre uttalat än för den orala beredningsformen, ökade exponeringen för rivastigmin (C_{max} och AUC) mer än proportionellt mot dos med en faktor om

2,6 och 4,9 vid doshöjning från 4,6 mg/24 timmar till 9,5 mg/24 timmar respektive till 13,3 mg/24 timmar. Fluktuationsindex (FI), ett mått på den relativa skillnaden mellan den maximala koncentrationen och dalkoncentrationen ($(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{avg}}$), var 0,58 för rivastigmin 4,6 mg/24 timmar depotplåster, 0,77 för rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster och 0,72 för rivastigmin 13,3 mg/24 timmar depotplåster, vilket således visar på mycket mindre fluktuation mellan dalkoncentrationen och den maximala koncentrationen än för den orala beredningsformen (FI = 3,96 (6 mg/dag) och 4,15 (12 mg/dag)).

Dosen rivastigmin avgiven från depotplåstret under 24 timmar (mg/24 timmar) är inte direkt överensstämmande med mängden (mg) rivastigmin en kapsel innehåller avseende plasmakoncentrationen under 24 timmar.

De interindividuella variationerna i rivastigmins farmakokinetiska parametrar vid engångsdos (normaliserade till dos/kg kroppsvikt) var 43 % (C_{\max}) och 49 % (AUC_{0-24h}) efter transdermal administrering jämfört med 74 % respektive 103 % efter oral beredning. De interindividuella variationerna i en steady state-studie av Alzheimers demens var som högst 45 % (C_{\max}) och 43 % (AUC_{0-24h}) efter depotplåster applicerats, och 71 % respektive 73 % efter den orala beredningen givits.

Ett samband mellan exponering för aktiv substans vid steady state (rivastigmin och metaboliten NAP226-90) och kroppsvikt sågs hos patienter med Alzheimers demens. Jämfört med en patient som väger 65 kg skulle steady state-koncentrationerna av rivastigmin hos en patient som väger 35 kg vara cirka dubbelt så stor, medan de för en patient som väger 100 kg skulle vara cirka hälften så stora. Kroppsviktens påverkan på exponeringen för aktiv substans tyder på att särskild uppmärksamhet bör ägnas patienter med mycket låg kroppsvikt under upptitreringen (se avsnitt 4).

Exponeringen (AUC_{∞}) för rivastigmin (och metaboliten NAP226-90) var högst när depotplåstret applicerades på övre delen av ryggen, bröstet eller på överarmen och 20-30 % lägre vid applicering på buken eller låret.

Det var ingen relevant ackumulering av rivastigmin eller metaboliten NAP226-90 i plasma hos patienter med Alzheimers sjukdom, förutom att plasmanivåerna var högre den andra dagen vid behandling med depotplåster än under den första dagen.

Distribution

Rivastigmin binds svagt till plasmaproteiner (cirka 40 %). Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor omfattning, med en skenbar elimineringshalveringstid i plasma om cirka 3,4 timmar efter att depotplåstret avlägsnats. Eliminationen var begränsad beroende på absorptionstakten (flip-flop-kinetik), vilket förklarar den längre $t_{1/2}$ -tiden efter depotplåster (3,4 timmar) jämfört med oral eller intravenös administrering (1,4-1,7 timmar). Metabolismen sker primärt via kolinesteras-medierad hydrolys till metaboliten NAP226-90. *In vitro* visar denna metabolit minimal hämning av acetylkolinesteras (< 10 %).

Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras via följande cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Som framgått av djurstudier är de främsta cytokrom-P450-isoenzymerna minimalt involverade i rivastigmins metabolism. Rivastigmins totala plasmaclearance var cirka 130 l/timme efter en intravenös dos om 0,2 mg och sjönk till 70 l/timme efter en intravenös dos om 2,7 mg, vilket överensstämmer med rivastigmins icke-linjära farmakokinetik på grund av eliminationsmättnad.

Metaboliten till moder-AUC_∞-förhållandet var cirka 0,7 efter administrering av depotplåster jämfört med 3,5 efter oral administrering, vilket tyder på att metabolism uppträder i mycket mindre omfattning vid dermal behandling än vid oral behandling. Mindre NAP226-90 bildas efter applicering av depotplåster, förmodligen på grund av bristen på presystemisk metabolism (första-passage-metabolism via levern), i motsats till oral administrering.

Eliminering

Oförändrat rivastigmin har setts i spårmängder i urinen; utsöndring via njurarna är den främsta elimineringsvägen för metaboliterna vid behandling med depotplåster. Efter administrering av oralt ¹⁴C-rivastigmin eliminerades det snabbt och i huvudsak fullständigt via njurarna (> 90 %) inom 24 timmar. Mindre än 1 % av den administrerade dosen utsöndras via avföringen.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att nikotinanvändning ökar oralt clearance för rivastigmin med 23 % hos patienter med Alzheimers sjukdom (n = 75 rökare och 549 icke-rökare) efter orala kapseldoser av rivastigmin upp till 12 mg/dag.

Äldre personer

Åldern hade ingen påverkan på exponeringen för rivastigmin hos patienter med Alzheimers sjukdom, som fick behandling med rivastigmin depotplåster.

Nedsatt leverfunktion

Ingen studie har utförts av rivastigmin depotplåster på patienter med nedsatt leverfunktion. Efter oral administrering var rivastigmins C_{max} cirka 60 % högre och AUC mer än dubbelt så högt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska studiepatienter.

Efter en oral enkeldos om 3 mg eller 6 mg var genomsnittligt oralt clearance för rivastigmin cirka 46-63 % lägre hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (n = 10, Child-Pugh score 5-12, biopsibekräftad) jämfört med hos friska försökspersoner (n = 10).

Nedsatt njurfunktion

Ingen studie har utförts med rivastigmin depotplåster på patienter med nedsatt njurfunktion. Kreatininclearance visade ingen tydlig effekt på steady state-koncentrationer av rivastigmin eller dess metaboliter baserat på populationsanalys. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Preklinisk säkerhetsuppgifter

Orala och topikala toxicitetsstudier med upprepade doser till mus, råtta, kanin, hund och minigris visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Beroende på känsligheten i djurmodellerna var oral och topikal dosering i djurstudier begränsade.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester *in vitro* och *in vivo* förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en mer än 10⁴ gånger högre dos än förutsedd klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller gentoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i orala och topikala studier på mus och i en oral studie på råtta vid den maximalt tolererade dosen. Exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var nästan likvärdig den hos människa med högsta doser av rivastigmin kapslar och depotplåster.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjölk hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I perorala studier med

han- och honrättor observerades inga negativa effekter av rivastigmin på fertilitet eller fortplantningsförmåga varken hos föräldragenerationen eller hos avkomman. Specifika dermala studier på dräktiga djur har inte utförts.

Rivastigmin depotplåster var inte fototoxiska och ansågs vara icke-allergiframkallande. I vissa andra dermala toxicitetsstudier har en lätt hudirritation observerats hos laboratoriedjur, inklusive kontroller. Detta kan tyda på en eventuell risk för att rivastigmin depotplåster framkallar lätt erytem hos patienter.

En risk för lätt ögon-/slemhinneirritation av rivastigmin har identifierats i en studie på kanin. Patient/vårdgivare bör därför undvika kontakt med ögonen efter hantering av plåstret (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Matrix:

Poly[(2-etylhexyl)akrylat, vinylacetat]
Polyisobuten med medelhög molekylvikt
Polyisobuten med hög molekylvikt
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Paraffin, lättflytande

Baksida:

Polyeten/termoplastiskt harts/aluminiumbelagd polyesterfilm

Skyddsfilm:

Polyesterfilm, fluoropolymerbelagd
Orange tryckfärg

6.2 Inkompatibiliteter

För att depotplåstrets självhäftande egenskaper inte ska påverkas ska inte kräm, lotion eller puder användas på hudområdet där läkemedlet ska appliceras.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvara depotplåstret i dospåsen tills det ska användas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje dospåse med barnskyddande förslutning är tillverkad av multilaminerat papper/polyetentereftalat/aluminium/polyakrylonitril- eller papper/polyetentereftalat/polyeten/aluminium/LasPolD-material. Varje dospåse innehåller ett depotplåster.

Varje dospåse skyddas av ett skyddspapper av silikoniserad polyetentereftalatfilm.

Finns i förpackningar om 7 eller 30 dospåsar och i multipelförpackning om 60 eller 90 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Använda depotplåster ska vikas dubbelt, med den självhäftande sidan inåt, och läggas tillbaka i originaldospåsen samt därefter kastas på ett säkert sätt och utom syn- och räckhåll för barn. Ej använt eller använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller returneras till apotek.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4,6 mg/24 h: 29876

9,5 mg/24 h: 29877

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.3.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 5.3.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.2.2020