

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emerpand 4,6 mg/24 h depotlaastari
Emerpand 9,5 mg/24 h depotlaastari
Emerpand 13,3 mg/24 h depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdestä depotlaastarista vapautuu 24 tunnin kuluessa 4,6 mg rivastigmiinia. Yksi 5 cm² suuruinen depotlaastari sisältää 9 mg rivastigmiinia.

Yhdestä depotlaastarista vapautuu 24 tunnin kuluessa 9,5 mg rivastigmiinia. Yksi 10 cm² suuruinen depotlaastari sisältää 18 mg rivastigmiinia.

Yhdestä depotlaastarista vapautuu 24 tunnin kuluessa 13,3 mg rivastigmiinia. Yksi 15 cm² suuruinen depotlaastari sisältää 27 mg rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Pyöreän depotlaastarin pinta-ala on 5 cm², 10 cm² tai 15 cm². Laastari koostuu kolmesta kerroksesta: taustakalvosta, liimakerroksesta ja nelionmuotoisesta suojakalvosta. Taustakalvo on läpikuultava pienitiheyskainen polyetyleenimateriaali (LDPE) ja siihen on painettu teksti ”RIV4.6, RIV9.5 tai RIV 13.3 toistuvana kuviona. Suojakalvo on polyesteria (PET) ja se on läpikuultava ja päällystetty silikonilla. Suojakalvo poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä.

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>
Rivastigmiini 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmiini 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmiini 13,3 mg/24 h	13,3 mg

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 terapeutista hyötyä.

Annoksen suurentaminen

9,5 mg/24 h on suositeltu päivittäinen ylläpitoannos, ja ylläpitohoito on jatkettava niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeutista 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 terapeutisesta vaikutuksesta optimaaliannoksella ei enää havaita.

Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan häirtavaikutuksia, on hoito keskeytettävä tilapäisesti, kunnes häirtavaikutukset 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 Emerpand-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

- **Pediatriset potilaat:** Ei ole asianmukaista käyttää Emerpand-valmistetta pediatrien potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.
- **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 häirtavaikutuksia, ja hoidon keskeyttäminen häirtavaikutusten takia saattaa olla todennäköisempää.
- **Maksan vajaatoiminta:** Koska lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu altistuksen suurenemista 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 vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan 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 Emerpand-depotlaastarin annostusohjeista (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan 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 laihtua koliiniesteraasin estäjien kuten rivastigmiinin käytön aikana. Potilaan painoa on tarkkailtava Emerpand-depotlaastarien 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 Emerpand-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 tämäntyyppisiin sairauksiin, sillä rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä (ks. kohta 4.8);
- potilaille, joilla on alttius virtsatieobstruktioille ja kouristuskohtauksille, sillä kolinomimeetit voivat aiheuttaa 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).

Emerpand sisältää butyylihydroksitolueenia, joka saattaa aiheuttaa paikallista ihoreaktiota (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

Muut varoitukset ja varotoimet

Rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Emerpand-depotlaastarien käsittelyn jälkeen on varottava, ettei depotlaastarien sisältämiä aineita pääse silmiin (ks. kohta 5.3). Kädet on pestävä saippualla ja vedellä depotlaastarin irrottamisen 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

Emerpand-depotlaastareilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Rivastigmiini on koliiniesteraasin 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 antipsykootit kuten jotkut fentiaasiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemanilli, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seurantaan mukaan lukien EKG-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa suun kautta annettava rivastigmiinia käytettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Suun kautta annettava rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiinajan 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 fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiliteettiin 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 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 ruoansulatuskanavaan liittyvät haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on listattu MeDRA: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 ($< 10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin 1 670 Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla rivastigmiinidepotlaastareilla tehdyissä satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa lume- ja aktiivikontrolloiduissa 24 - 48 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisissä tiedoissa.

Taulukko 1

Infektiot	
Yleinen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
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
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu
Melko harvinainen	Mahahaava
Tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus, suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina, ihottuma, eryteema, urtikaria, rakkulat, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Virtsainkontinenssi
Yleisoreet 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, lahtuminen
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); ruoansulatuskanavan 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 $\leq 2,3$ % rivastigmiiniä sisältäviä depotlaastareita käyttäneistä potilaista. Hoidon lopettamiseen johtavien kiinnityskohdan reaktioiden ilmaantuvuus oli korkeampi aasialaisilla potilailla ollen 4,9 % kiinalaisilla ja 8,4 % japanilaisilla potilailla.

Kahdessa 24 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaiden ihoreaktiot mitattiin jokaisen käynnin yhteydessä erityisellä ihoärsytysasteikolla. Rivastigmiiniä sisältäviä depotlaastareita käyttäneillä potilailla ihoärsytys oli vakavuudeltaan enimmäkseen vähäistä tai lievää. Ihoärsytys luokiteltiin vakavaksi $\leq 2,2$ %:lla potilaista näissä tutkimuksissa ja $\leq 3,7$ %:lla rivastigmiiniä sisältäviä depotlaastareita käyttäneistä potilaista eräässä 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, bronkospasmeja ja lisääntyntä bronkiaalista eritystä, liikkahikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammassa 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. Rivastigmiiniä sisältävien depotlaastareiden väärinkäytöstä/annostusvirheistä (käytössä useampi kuin yksi 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 Emerpand-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 lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin 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 perorallinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (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 perorallisen rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Perorallisen rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta 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 yhteenvedona taulukossa 2.

Taulukko 2

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

* $p \leq 0,05$ 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-CGIG-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 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*	

* $p < 0,05$ vs. lumelääke

Lokeromallin mukaan rivastigmiini 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, ruoanvalmistus, 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 15 cm ² N = 265		Rivastigmiini 10 cm ² N = 271		Rivastigmiini 15 cm ²		Rivastigmiini 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				
	Kaksoissokkoutus, viikko 48	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	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 eteenpäinsiirtämismenettely.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinivalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 hidaskasvu jatkuu vielä keskimäärin noin 40 minuutin ajan, kunnes uudesta depotlaastarista imeytyy lääkettä 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. Rivastigmiini-altistus (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 peroraalisen lääkemuodon kohdalla. Huippupitoisuuksien ja pienimpien pitoisuuksien suhteellista eroa ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) mittaava vaihteluindeksi (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 lääkemuodon 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 lääkemuodon 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 olkavarteeseen. 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 asetylikoliiniesteraasia 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 jäivät häviävän pieniksi. Depotlaastarien käytön yhteydessä pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. Peroraalisen ^{14}C -rivastigmiinin annon jälkeen lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annoksesta erittyi ulosteeseen.

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

Läkkäät

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 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin henkilöihin verrattuna.

3 mg:n ja 6 mg:n peroraalisten kerta-annosten jälkeen keskimääräinen rivastigmiinin oraalinen 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. Kreatiiniinipuhdistumalla ei ollut selvää vaikutusta rivastigmiinin tai sen metaboliitin vakaan tilan pitoisuuksiin joukkoanalyyseissä. Annosta ei ole tarpeen muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (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 käytyjen eläinmallien sensitiivisyyden takia.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi

kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli yli 10^4 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 fertilitettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa. Tiineillä eläimillä ei ole tehty spesifisiä ihotutkimuksia.

Rivastigmiinidepotlaastarit eivät olleet fototoksisia ja niiden ei 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 havaittiin 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

Taustakalvo:

- Pienitiheksinen polyetyleni (LDPE)

Lääkeliimamatriksi:

- Butyyliakrylaatti
- Metyylimetakrylaatti
- Styreenialfametyylistyreeni
- Adipiinihappoditridekyyliesteri
- Butyylihydroksitolueeni
- 2-etyyliheksyyliakrylaatti
- T-oktyyliakryyliamidi

Suojakalvo:

- Silikonilla päällystetty polyesteri (PET)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Primääri pakkausmateriaali

Kuumasaumattu suojapussi, joka on valmistettu paperi/liima/polyamidi(nylon)/liima/alumiinifolio/liima/akrylonitriilimetakrylaatti-kopolymeeri-laminaatista. Yksi suojapussi sisältää yhden depotlaastarin.

Lapsiturvalliset pussit ovat valmistettu paperi/liima/polyamidi(nylon)/liima/alumiinifolio/liima/akrylonitriilimetakrylaatti-kopolymeeri-laminaatista. Yksi suojapussi sisältää yhden depotlaastarin.

Sekundääri pakkausmateriaali

Suojapussit on pakattu kartonkiin.

Saatavissa 7, 30, 60 ja 90 pussin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytetyt depotlaastarit tulee taittaa kahtia liimapuoli sisäänpäin, laittaa takaisin alkuperäiseen suojapussiinsa 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

4,6 mg/ 24 h: 31710
9,5 mg/ 24 h: 31711
13,3 mg/ 24 h: 31712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.02.2016