

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evertas 4,6 mg/24 ore plasure transdermic

Evertas 9,5 mg/24 ore plasure transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plasure transdermic eliberează 4,6 mg rivastigmină în 24 ore. Fiecare plasure transdermic de 4,6 cm² conține rivastigmină 6,9 mg.

Fiecare plasure transdermic eliberează 9,5 mg rivastigmină în 24 ore. Fiecare plasure transdermic de 9,2 cm² conține rivastigmină 13,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasure transdermic

Fiecare plasure este un plasure transdermic subțire, de tip matriceal, de formă circulară. Exteriorul stratului de suport este de culoarea bronzului.

Fiecare plasure este inscripționat cu „RIV-TDS 4.6 mg/24 h” cu portocaliu.

Fiecare plasure este inscripționat cu „RIV-TDS 9.5 mg/24 h” cu portocaliu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Plasturi transdermici	Cantitatea de rivastigmină eliberată <i>in vivo</i> în decurs de 24 de ore
Evertas 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Evertas 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Evertas 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

Doza inițială

Tratamentul se începe cu doza de 4,6 mg/24 ore.

Doza de întreținere

După o perioadă minimă de patru săptămâni de tratament și dacă este bine tolerată, conform aprecierii medicului curant, doza de 4,6 mg/24 h trebuie crescută până la 9,5 mg/24 h, care reprezintă doza zilnică eficientă recomandată, ce trebuie menținută atât timp cât pacientul continuă să prezinte beneficii terapeutice.

Creșterea dozei

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

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

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

Trecerea de la tratamentul cu rivastigmină sub formă de capsule sau soluție orală la tratamentul cu rivastigmină sub formă de plasturi transdermici

Pe baza expunerii comparabile între administrarea orală și transdermică a rivastigminei (vezi pct. 5.2), pacienții tratați cu rivastigmină sub formă de capsule sau soluție orală pot fi trecuți la tratamentul cu Evertas plasturi transdermici după cum urmează:

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

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

Se recomandă aplicarea primului plastru transdermic în ziua imediat următoare celei în care a fost

utilizată ultima doză administrată oral.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți: Rivastigmina nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer.
- Pacienți cu greutate corporală sub 50 kg: La pacienții cu greutate corporală sub 50 kg trebuie acordată o atenție specială la creșterea dozei peste doza eficientă recomandată de 9,5 mg/24 h (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta mai multe reacții adverse și este mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.
- Insuficiență hepatică: Din cauza expunerii crescute la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, așa cum s-a observat la utilizarea formelor farmaceutice cu administrare orală, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse dependente de doză. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost incluși în studii. Este necesară precauție sporită pentru stabilirea dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).
- Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Evertas este pentru administrare transdermică.

Plasturii transdermici trebuie aplicați o dată pe zi, pe pielea curată, uscată, fără păr, sănătoasă și intactă de la nivelul părții superioare sau inferioare a spatelui, brațelor sau pieptului, într-un loc în care să nu se frece de îmbrăcămintea strâmtă. Nu se recomandă aplicarea plasturelui transdermic la nivelul coapsei sau abdomenului, deoarece s-a observat o reducere a biodisponibilității rivastigminei în cazul aplicării plasturelui transdermic pe aceste zone ale corpului.

Plasturele transdermic nu trebuie aplicat pe pielea care prezintă eritem, iritații sau tăieturi. Reaplicarea pe exact aceeași porțiune de piele în decurs de 14 zile trebuie evitată, pentru a scădea riscul potențial de iritare cutanată.

Pacienții și persoanele care îngrijesc pacienții trebuie instruiți cu privire la informațiile importante privind administrarea:

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, la alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari, în special la modificări

ale dozei. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reinițiat cu 4,6 mg/24 ore.

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

Utilizarea greșită a medicamentului și erorile de dozare cu plasturi transdermici cu rivastigmină au dus la reacții adverse grave; unele cazuri au necesitat spitalizare și, rar, au dus la deces (vezi pct. 4.9). Majoritatea cazurilor de utilizare greșită a medicamentului și erorilor de dozare au implicat neîndeplinirea vechiului plastru la aplicarea unui nou și utilizarea simultană a mai multor plasturi. Pacienților și persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se furnizeze informațiile importante privind administrarea plastrului transdermic cu rivastigmină (vezi pct. 4.2).

Tulburări gastro-intestinale

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

Scădere în greutate

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate în timpul administrării de inhibitori de colinesterază, inclusiv rivastigmina. Greutatea pacientului trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu plasturi transdermici cu rivastigmină.

Bradycardie

La pacienții cărora li s-au administrat anumite medicamente inhibitoare de colinesterază, inclusiv rivastigmină poate apărea prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă. Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, mai ales la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente personale sau heredo-colaterale de prelungire a intervalului QTc sau cu risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor; de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii, predispoziție la hipokaliemie sau hipomagneziemie sau utilizarea concomitentă împreună cu medicamente cunoscute a induce prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor. De asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Alte reacții adverse

Trebuie acționat cu prudență când se prescrie Evertas plasturi transdermici:

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

Reacții cutanate la locul de aplicare

Pot apărea reacții adverse cutanate la locul aplicării plastrului care conține rivastigmină, care sunt de obicei, ușoare sau moderate ca intensitate. Pacienții și persoanele care îngrijesc pacienții trebuie instruiți ca atare.

Aceste reacții nu sunt, în sine, un indiciu al sensibilizării. Cu toate acestea, utilizarea plastrului care conține rivastigmină poate duce la apariția dermatitei alergice de contact.

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

La pacienții care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, sugestive pentru dermatită alergică de contact la plasturele care conține rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să se utilizeze rivastigmina doar în formele farmaceutice cu administrare orală, după efectuarea testelor de alergie și obținerea de rezultate negative și sub supraveghere medicală atentă. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunerea la rivastigmină conținută în plasturi să nu li se poată administra rivastigmină în nicio formă farmaceutică.

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

Alte atenționări și precauții

Rivastigmina poate exacerba sau induce simptomele extrapiramidale.

Trebuie să se evite contactul cu ochii după utilizarea Evertas plasturi transdermici (vezi pct. 5.3). Măinile trebuie spălate cu apă și săpun după îndepărtarea plasturelui. În cazul contactului cu ochii sau dacă ochii se înroșesc după manipularea plasturelui, ochii se clătesc imediat cu apă din abundență și se va solicita asistență medicală dacă simptomele nu dispar.

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2). Dozele se administrează cu atenție, iar acești pacienți trebuie monitorizați pentru a depista apariția reacțiilor adverse (de exemplu, greață sau vărsături excesive) și va fi luată în considerare reducerea dozei de întreținere la 4,6 mg/24 h plasture transdermic dacă apar astfel de reacții adverse.
- Insuficiență hepatică: pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse. Recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală trebuie să fie urmate îndeaproape. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost încadrați în studiu. Este necesară precauție sporită pentru stabilirea dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile rivastigminei sub formă de plasturi transdermici.

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

Având în vedere efectele farmacodinamice și posibilele efecte aditive, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice. Rivastigmina poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice (de exemplu oxibutina, tolterodina).

Au fost raportate reacții adverse aditive care au dus la apariția bradicardiei (care poate duce la sincopă) la administrarea concomitentă a diferite beta-blocante (inclusiv atenolol) și a rivastigminei. Se anticipează că beta-blocantele cardiovasculare vor fi asociate cu cel mai ridicat risc; totuși, au fost primite și raportări de la pacienții care utilizează alte beta-blocante. Prin urmare, este necesară precauție atunci când rivastigmina este combinată cu beta-blocante și alte medicamente pentru tratarea bradicardiei (de exemplu, medicamente antiaritmice de clasa III, antagoniști ai canalelor de calciu, glicozide digitale, pilocarpină).

Deoarece bradicardia constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, combinația de rivastigmină și medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor, cum sunt antipsihoticele, și anume unele fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină), benzamide (sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, veralipridă), pimozidă, haloperidol, droperidol, cisapridă, citalopram, difemanil, eritromicină IV, halofantrină, mizolastină, metadonă, pentamidină și moxifloxacină, trebuie observată cu precauție și, de asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (EKG).

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animalele gestante, rivastigmina și/sau metaboliții acesteia au traversat placenta. Nu se cunoaște dacă acest lucru are loc și la om.

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau a funcției de reproducere la șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele rivastigminei asupra fertilității la om.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile cutanate la locul de aplicare (de regulă, eritem ușor până la moderat la nivelul locului de aplicare) sunt cele mai frecvente reacții adverse observate la utilizarea plasturelui transdermic cu rivastigmină. Următoarele cele mai frecvente reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală, inclusiv greață și vărsături.

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la 1670 pacienți cu demență Alzheimer tratați cu

rivastigmină sub formă de plasturi transdermici în cadrul unor studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo și comparator activ, pe o durată de 24-48 de săptămâni și din datele de după punerea pe piață.

Tabelul 1

Infecții și infestări	
Frecvente	Infecții la nivelul tractului urinar
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie, apetit alimentar scăzut
Mai puțin frecvente	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Anxietate, depresie, delir, agitație
Mai puțin frecvente	Agresivitate
Cu frecvență necunoscută	Halucinații, neliniște, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, sincopă, amețeli
Mai puțin frecvente	Hiperactivitate psihomotorie
Foarte rare	Simptome extrapiramidale
Cu frecvență necunoscută	Agravare a bolii Parkinson, convulsii, tremor, somnolență, pleurotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Bradicardie
Cu frecvență necunoscută	Bloc atrioventricular, fibrilație atrială, tahicardie, boală a nodului sinusal
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, dureri abdominale
Mai puțin frecvente	Ulcer gastric
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori crescute ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Cu frecvență necunoscută	Prurit, eritem, urticarie, vezicule, dermatită alergică (diseminată)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Reacții cutanate la locul aplicării (de exemplu, eritem la locul aplicării*, prurit la locul aplicării*, edem la locul aplicării*, dermatită la locul aplicării, iritație la locul aplicării), afecțiuni astenice (de exemplu, oboseală, astenie), febră, scădere în greutate
Rare	Căderi

* Într-un studiu controlat cu durată de 24 de săptămâni la pacienți Japonezi, eritemul la locul aplicării, edemul la locul aplicării și pruritul la locul aplicării au fost raportate ca fiind „foarte frecvente”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Când s-au utilizat doze mai mari de 13,3 mg/24 ore în cadrul studiului controlat cu placebo menționat mai sus, au fost observate reacții adverse cum sunt insomnie și insuficiență cardiacă mai frecvent decât în cazul administrării dozei de 13,3 mg/24 ore sau placebo, sugerând o relație dependentă de doză. Cu toate acestea, aceste reacții nu s-au produs cu o frecvență mai mare în cazul administrării plasturilor

transdermici cu rivastigmină 13,3 mg/24 ore comparativ cu placebo.

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

Iritații cutanate

În studiile clinice dublu-orb controlate, reacțiile la locul de aplicare au fost în mare parte ușoare până la moderate ca severitate. Incidența reacțiilor cutanate la locul de aplicare care să conducă la întreruperea tratamentului a fost $\leq 2,3\%$ la pacienții tratați cu plasturi transdermici rivastigmină. Incidența reacțiilor cutanate la locul de aplicare care să conducă la întreruperea tratamentului a fost mai mare în rândul populației asiatice cu 4,9% și 8,4% în populația chineză și respectiv japoneză. În două studii clinice, dublu-orb, controlate cu placebo cu durata de 24 de săptămâni, la fiecare vizită au fost urmărite reacțiile cutanate, utilizându-se o scară de evaluare a iritațiilor cutanate. Atunci când a fost observată la pacienții tratați cu rivastigmină sub formă de plasturi transdermici, iritația pielii a fost în majoritate discretă sau ușoară ca severitate. A fost considerată ca severă la $\leq 2,2\%$ dintre pacienții din aceste studii și la $\leq 3,7\%$ dintre pacienții tratați cu rivastigmină sub formă de plasturi transdermici într-un studiu japonez.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental cu rivastigmină administrată oral nu au fost asociate cu niciun semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină pentru 24 de ore după supradozaj.

A fost raportată toxicitate colinergică, cu simptome muscarinice care sunt observate în caz de intoxicații moderate, de exemplu, mioză, eritem, tulburări digestive, inclusiv durere abdominală, greață, vărsături și diaree, bradicardie, bronhospasm și secreții bronșice crescute, hiperhidroză, urinare și/sau defecare involuntară, lacrimație, hipotensiune arterială și hipersecreție salivară.

În cazurile mai severe, pot apărea efecte nicotinic, cum sunt slăbiciune musculară, fasciculații, crize convulsive și stop respirator, cu posibil rezultat letal.

Suplimentar, după punerea pe piață, au existat cazuri de amețeli, tremor, cefalee, somnolență, stare de confuzie, hipertensiune arterială, halucinații și stare generală de rău.

După punerea pe piață și rareori în cadrul studiilor clinice, s-a raportat supradozajul cu plasturi transdermici cu rivastigmină ca urmare a utilizării greșite/erorilor de dozaj (aplicarea simultană a mai multor plasturi).

Abordare terapeutică

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3,4 ore și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, toți plasturii transdermici cu rivastigmină să fie îndepărtați imediat și să nu se mai aplice

niciun alt plastru transdermic în următoarele 24 ore. În caz de supradozaj cu simptome de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integrității funcționale. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficiențele cognitive mediate colinergic ale demenței asociate bolii Alzheimer.

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

Studii clinice în demența Alzheimer

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

Studiu controlat cu placebo, de 24 săptămâni

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

Tabelul 2

	Plasturi transdermici cu rivastigmină 9,5 mg/24 ore	Rivastigmină sub formă de capsule 12 mg/zi	Placebo
Populație ITT-LOCF	N = 251	N = 256	N = 282
ADAS-Cog			
Valoare inițială medie ± DS	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valoare p comparativ cu placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Scor mediu ± DS	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Valoare p comparativ cu placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Valoare inițială medie ± DS	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valoare p comparativ cu placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 comparativ cu placebo

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

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

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

Rezultatele pentru pacienții cu răspuns relevant clinic din studiul controlat cu placebo, de 24 săptămâni sunt prezentate în tabelul 3. Ameliorarea relevantă clinic a fost definită a priori prin cel puțin 4 puncte ameliorare la scala ADAS-Cog, fără înrăutățire la ADCS-CGIC și fără înrăutățire la ADCS-ADL.

Tabelul 3

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

*p<0,05 comparativ cu placebo

După cum sugerează modelarea compartimentală, administrarea de plasturi transdermici cu

rivastigmină 9,5 mg/24 ore a determinat o expunere similară cu cea realizată de administrarea orală a unei doze de 12 mg pe zi.

Studiu controlat activ, cu comparator, de 48 săptămâni

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

Tabelul 4

Populație/Vizită		Rivastigmină platură 15 cm ² N = 265		Rivastigmină platură 10 cm ² N = 271		Rivastigmină platură 15 cm ²		Rivastigmină platură 10 cm ²
		n	Medie	n	Medie	DLSM	IÎ 95%-	Valoarea p
ADAS-Cog								
LOCF	Momentul inițial	264	34,4	268	34,9			
	DO-săptămâna 48	264	38,5	268	39,7			
	Modificarea	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Momentul inițial	265	27,5	271	25,8			
	Săptămâna 48	265	23,1	271	19,6			
	Modificarea	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

IÎ - interval de încredere.

DLSM - diferența celor mai mici pătrate.

LOCF - Ultima observație efectuată.

Punctaje ADAS-cog: o diferență negativă a DLSM indică o îmbunătățire mai mare la administrarea de rivastigmină – platură de 15 cm² comparativ cu rivastigmină – platură de 10 cm².

Punctaje ADCS-IADL: o diferență pozitivă a DLSM indică o îmbunătățire mai mare la administrarea de rivastigmină – platură de 15 cm² comparativ cu rivastigmină – platură de 10 cm².

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

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

* p<0,05

Sursa: Studiul D2340-Tabelul 11-6 și Tabelul 11-7

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

copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

În cazul administrării unei doze unice, variabilitatea inter-individuală a parametrilor farmacocinetici ai rivastigminei (corelați cu doza/kg) a fost de 43% ($C_{\max}$) și de 49% (ASC_{0-24h}) după administrarea transdermică, comparativ cu 74% și, respectiv, 103%, după utilizarea de forme farmaceutice cu administrare orală. În cadrul unui studiu privind demența Alzheimer, variabilitatea inter-individuală la starea de echilibru a fost de maxim 45% ($C_{\max}$) și de 43% (ASC_{0-24h}) ca urmare a utilizării plasturelui transdermic și de 71% și, respectiv de 73%, după utilizarea de forme farmaceutice cu administrare orală.

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

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3,4 ore după îndepărtarea plasturelui transdermic. Eliminarea a fost limitată de rata de absorbție (cinetică flip-flop), ceea ce explică timpul de înjumătățire $t_{1/2}$ mai lung după aplicarea plasturelui transdermic (3,4 ore) comparativ cu administrarea orală sau intravenoasă (1,4 până la 1,7 ore). Metabolizarea se face în principal prin hidroliză, mediată de colinesterază, la metabolitul NAP226-90. *In vitro*, acest metabolit prezintă o inhibare minimă a acetilcolinesterazei (<10%).

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se anticipează nicio interacțiune farmacocinetică la administrarea medicamentelor metabolizate de către următoarele izoenzime ale citocromilor: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP2B6. Pe baza datelor obținute din studiile la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt implicate minimal în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 litri/oră după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 litri/oră după o doză de 2,7 mg administrată intravenos, ceea ce corespunde unei farmacocinetici a rivastigminei non-liniare, supra-proporțională, determinată de saturarea eliminării acesteia.

Raportul ASC_{∞} metabolit-substanță activă nemetabolizată a fost de aproximativ 0,7 după administrarea plasturelui transdermic, comparativ cu 3,5 ca urmare a administrării orale, indicând că s-a produs o metabolizare mult mai redusă după tratamentul cu administrare transdermică, comparativ cu terapia cu administrare orală. După aplicarea plasturelui transdermic se formează o cantitate mai mică de metabolit NAP226-90, probabil din cauza absenței metabolizării presistemice (la nivelul primului pasaj hepatic), comparativ cu administrarea orală.

Eliminare

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

O analiză populațională farmacocinetică a evidențiat faptul că utilizarea nicotinei crește clearance-ul oral al rivastigminei cu 23% la pacienții cu boala Alzheimer (n=75 fumători și 549 nefumători), în urma administrării rivastigminei sub formă de capsule orale, în doze de până la 12 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică nu s-au efectuat studii cu plasturi transdermici cu rivastigmină. După administrarea orală, C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

În urma administrării unei doze unice orale de 3 mg sau 6 mg, clearance-ul oral mediu al rivastigminei a fost cu aproximativ 46-63% mai mic la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (n = 10, scor Child-Pugh 5-12, dovedit biptic) decât în subiecți sănătoși (n = 10).

Insuficiență renală

La subiecții cu insuficiență renală nu s-au efectuat studii cu plasturi transdermici cu rivastigmină. Pe baza analizei populaționale, clearance-ul creatininei nu a demonstrat nici un efect evident asupra concentrațiilor la starea de echilibru ale rivastigminei sau ale metabolitului său. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență (vezi pct 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate administrate oral și topic la șoarece, șobolan, iepure, câine și cobai au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică asupra unui organ. În cazul administrării orale și topice în studiile la animale dozele au fost limitate din cauza sensibilității modelelor de animale folosite.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția unui test de aberații cromozomiale în limfocite periferice umane la doze care au depășit de 10^4 ori expunerea clinică prevăzută. Testul micronucleilor *in vivo* a fost negativ. De asemenea, principalul metabolit NAP226-90 nu a evidențiat un potențial genotoxic.

Nu s-au evidențiat semne de carcinogenitate în studiile cu doze administrate oral și topic la șoarece și într-un studiu cu doze administrate oral la șobolan, la doza maximă tolerată. Expunerea la rivastigmină și metabolizii acesteia a fost aproximativ echivalentă cu expunerea la om, în cazul utilizării celor mai mari doze de rivastigmină sub formă de capsule și plasturi transdermici.

La animale, rivastigmina traversează placenta și se excretă în lapte. Studiile cu doze administrate oral efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat un potențial teratogen al rivastigminei. În studiile cu administrare orală la șobolani masculi și femele, nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau funcției de reproducere nici la genitori, nici la puii acestora. Nu s-au efectuat studii dermatologice specifice la animalele gestante.

Plasturii transdermici cu rivastigmină nu s-au dovedit fototoxici și sunt considerați a fi non-sensibilizanți. În alte câteva studii de toxicitate dermatologică, s-a observat un efect iritant ușor pe pielea animalelor de laborator, inclusiv a animalelor martor. Acest lucru poate indica un potențial al plasturilor transdermici cu rivastigmină de a determina eriteme cu forme ușoare la pacienți.

Un potențial ușor de iritație a ochilor/mucoaselor al rivastigminei a fost identificat într-un studiu la iepure. Prin urmare, pacientul/însoțitorul trebuie să evite contactul cu ochii după manipularea plasturelui (vezi pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat activ:

- poli [(2-etilhexil)acrilat, vinilacetat]

Strat de matrice adezivă

- poli-isobutenă cu greutate moleculară medie
- poli-isobutenă cu greutate moleculară mare
- dioxid de siliciu coloidal anhidru
- parafină, lichid ușor

Învelișul protector de suport:

- membrană din poliester acoperită cu polietilenă/rășină termoplastică/aluminiu

Învelișul protector de eliberare:

- film poliesteric, acoperit cu fluoropolimer
Cerneală portocalie pentru inscripționare

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se ține plasturele transdermic în plic până în momentul utilizării.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare plic cu sistem de închidere securizat pentru copii este alcătuit din material multilaminat din hârtie/tereftalat de polietilenă/aluminiu/poliacrilonitril sau hârtie/tereftalat de polietilenă/polietilenă/aluminiu/poliamidă. Un plic conține un plasture transdermic.

Fiecare plasture transdermic este protejat de o folie protectoare din film din tereftalat de polietilenă siliconată.

Cutii care conțin 7 sau 30 plasturi transdermici și ambalaje colective care conțin 60 (2 x 30) sau 90 (3 x 30) plasturi transdermici.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10, Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11677/2019/01-08

11678/2019/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025