

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

*Valmisteyhteenvetoteksteillä on ihmislääkekomitean (CHMP) hyväksyntä 18. maaliskuuta 2010;
Euroopan komission lopullista päätöstä odotetaan.*

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exelon 4,6 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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Kolmesta kerroksesta koostuva ohut, matriksityyppinen depotlaastari. Taustakerroksen ulkopinta on beigen värinen, ja siihen on painettu merkinnät ”Exelon”, ”4.6 mg/24 h” ja ”AMCX”.

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	Rivastigmiiniannos	Rivastigmiinin vapautumisnopeus 24 tunnin kuluessa <i>in vivo</i>
Exelon 4,6 mg/24 h	9 mg	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 h	18 mg	9,5 mg

Alkuannos

Hoito aloitetaan 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Hoidon jatkuttua vähintään neljä viikkoa ja mikäli hoitavan lääkärin arvion mukaan potilas on sietänyt sitä hyvin, annos nostetaan tasolle 9,5 mg/24 h eli suositeltuun tehokkaaseen annokseen.

Ylläpitoannos

9,5 mg/24 h on suositeltu päivittäinen ylläpitoannos, ja ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, on hoito keskeytettävä tilapäisesti, kunnes haittavaikutukset häviävät. Jos hoito keskeytyy vain muutamaksi päiväksi, voidaan depotlaastarien käyttöä jatkaa samalla annoksella. Muussa tapauksessa hoito aloitetaan uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Kapselien tai oraaliliuoksen vaihtaminen depotlaastareihin

Suun kautta ja ihon läpi annettavilla rivastigmiinivalmisteilla aikaansaadaan samankaltainen altistus (ks. kohta 5.2). Näin ollen Exelon-kapseleita tai -oraaliliuosta käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään Exelon-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.

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.

Depotlaastaria painetaan napakasti ihoa vasten, kunnes se on tarttunut reunoista hyvin kiinni. Päivittäiseen elämään liittyvillä seikoilla, kuten peseytymisellä tai lämpimällä säällä, ei ole vaikutusta depotlaastariin.

Depotlaastari vaihdetaan uuteen 24 tunnin kuluttua. Kerrallaan käytetään vain yhtä depotlaastaria (katso kohta 4.9). Depotlaastaria ei saa leikata pienempiin osiin. Potilaita ja hoitajia tulee ohjeistaa asiasta.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat): Rivastigmiinin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille karbamaattijohdoksille tai tämän lääkemuodon apuaineille.

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 useamman päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia ja oksentelua, saattaa esiintyä hoidon alussa ja/tai annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.8).

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua koliiniesteraasin estäjien kuten rivastigmiinin käytön aikana. Potilaan painoa on tarkkailtava Exelon-depotlaastarien käytön aikana.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Exelon-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 tämäntyyppiisiin sairauksiin, sillä rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä (ks. kohta 4.8)
- potilaille, joilla on alttius virtsatieobstruktiolle ja kouristuskohtauksille, sillä kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa näitä sairauksia
- potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Exelon-depotlaastarien käsittelyn jälkeen on varottava, ettei depotlaastarien sisältämiä aineita pääse silmiin (ks. kohta 5.3).

Erityisryhmät:

- Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, ja haittavaikutukset saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.
- Maksan vajaatoiminta: Kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Exelon-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 vuoksi rivastigmiinia ei tulisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

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 protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja suun kautta annettavan rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin antaminen samanaikaisesti usein käytettyjen lääkevalmisteiden kuten antasidien, antiemeettien, diabeteslääkkeiden, keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden, beetasalpaajien, 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 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Rivastigmiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu vaikutuksia fertiliiteettiin eikä embryofetaaliseen kehitykseen lukuun ottamatta emoilte toksisilla

annoksilla. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittatahtumien kokonaisilmaantuvuus oli Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareita käyttäneillä potilailla pienempi kuin potilailla, jotka saivat Exelon-kapseleita annoksena 3-12 mg/vrk (Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareita käyttäneillä 50,5 % ja Exelon-kapseleita saaneilla 63,3 %; lumelääkettä saaneista potilaista 46,0 % ilmoitti saaneensa jonkin haittatahtuman). Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja oksentelu, olivat vaikuttavaa hoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutuksista yleisimpiä, ja niitä esiintyi Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmässä oleellisesti vähemmän kuin Exelon-kapseleita saaneessa ryhmässä (Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmän potilaista 7,2 % ilmoitti pahoinvointia ja 6,2 % oksentelua, kun taas Exelon-kapseleita saaneessa ryhmässä vastaavat luvut olivat 23,1 % ja 17,0 %. Lumelääkettä saaneista potilaista 5,0 % ilmoitti pahoinvointia ja 3,3 % oksentelua).

Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset (tapahtumat, joiden voidaan kohtuudella olettaa johtuvan lääkevalmisteesta), joita ilmoitettiin 291 Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla 24 viikkoa kestäneessä Exelon-depotlaastareilla tehdyssä spesifisessä kaksoissokkoutetussa lume- ja aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa kohdeannoksena oli Exelon 9,5 mg/24 h (Exelon 4,6 mg/24 h depotlaastarit titrattiin Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareihin).

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).

Taulukko 1

Infektiot	
Yleinen:	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen:	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Ahdistus, masennus, delirium
Tuntematon:	Hallusinaatiot
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky, pyörtyminen
Hyvin harvinainen:	Ekstrapyramidaalioireet
Sydän	
Melko harvinainen:	Bradykardia
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu

Melko harvinainen:	Mahahaava
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen:	Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen:	Ihoreaktiot depotlaastarin kiinnityskohdassa (esim. kiinnityskohdan punoitus, kiinnityskohdan kutina, kiinnityskohdan turvotus, kiinnityskohdan ihottuma, kiinnityskohdan ärsytys), asteeniset tilat (esim. väsymys, voimattomuus), kuume, laihtuminen

Kun yllä mainitussa tutkimuksessa käytettiin 9,5 mg/24 h annosta suurempia annoksia, huimausta, unettomuutta, kiihtymystä, ruokahalun heikkenemistä, eteisvärinää ja sydämen vajaatoimintaa todettiin useammin kuin Exelon 9,5 mg/24 h -ryhmässä tai lumeryhmässä. Tämä viittaa annosvaikutussuhteen olemassaoloon. Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmässä näitä tapahtumia ei kuitenkaan esiintynyt sen useammin kuin lumeryhmässäkään.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisten spontaaniraporttien perusteella. Yleisyyksiä ei voida luotettavasti arvioida, sillä nämä vaikutukset on raportoitu vapaaehtoisesti eikä tarkkaa potilaspopulaation kokoa tiedetä.

Hermosto	
Tuntematon:	Parkinsonin taudin paheneminen, kouristukset
Sydän	
Tuntematon:	Eteis-kammiokatkos, eteisvärinä, takykardia
Verisuonisto	
Tuntematon:	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	
Tuntematon:	Haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Tuntematon:	Kutina, ihottuma, eryteema, urtikaria, rakkulat, allerginen dermatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon:	Kaatuminen, annostelukohdan reaktio (kuten eryteema, kutina, ärsytys, ihottuma, rakkulat)

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu vain Exelon-kapselien ja -oraaliliuoksen käytön yhteydessä eikä siis Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa: huimaus (hyvin yleinen), kiihtymys, uneliaisuus, huonovointisuus, vapina, sekavuus, lisääntynyt hikoilu (yleinen), unettomuus, tapaturmainen kaatuminen, maksan toimintakoearvojen nousu (melko harvinainen), kouristuskohtaukset, pohjukaisuuhaavat, angina pectoris (harvinainen), sydämen rytmihäiriöt (esim. eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia), verenpaineen nousu, haimatulehdus, ruoansulatuskanavan verenvuodot, hallusinaatiot (hyvin harvinainen), ja joissakin tapauksissa voimakas oksentelu, johon liittyi ruokatorven repeämä (yleisyys tuntematon).

Ihoärsytys

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden ihoreaktiot mitattiin jokaisen käynnin yhteydessä erityisellä ihoärsytysasteikolla, jolla pisteytettiin depotlaastarin kiinnityskohdassa esiintyneen punoituksen, turvotuksen, hilseilyn, halkeilun, kutinan ja kivun/pistelyn/kuumotuksen vaikeusaste. Yleisin oire oli punoitus, joka kuitenkin hävisi 24 tunnin kuluessa valtaosalla potilaista. Yleisimpiä Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todettuja oireita (ihoärsytysasteikolla mitattuna) 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa olivat hyvin lievä (21,8 %), lievä (12,5 %) tai keskivaikea (6,5 %) punoitus ja hyvin lievä (11,9 %), lievä (7,3 %) tai keskivaikea (5,0 %) kutina. Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todetuista vaikeista oireista yleisimpiä olivat kutina (1,7 %) ja punoitus (1,1 %). Useimmat ihoreaktiot rajoittuivat depotlaastarin kiinnityskohtaan, ja vain 2,4 % Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmän potilaista keskeytti hoidon niiden takia.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat suun kautta otettavaa rivastigmiinihoitoa. Kun oireita on esiintynyt, niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa potilas otti 46 mg rivastigmiinia suun kautta; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa. Exelon depotlaastareiden väärin käytöstä/annostusvirheistä (käytössä useampi kuin 1 laastari samaan aikaan) seuranneita yliannostustapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Tyypilliset oireet näissä tapauksissa ovat olleet samankaltaisia kuin suun kautta otettaviin Exelon-valmisteisiin liittyvissä yliannostustapauksissa.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa kaikki Exelon-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: 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 peroraalinen 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 peroraalisen rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Peroraalisen rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa koskevat kliiniset tutkimukset

Exelon-depotlaastarien teho Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa ydintutkimuksessa ja sen avoimessa jatkovaiheessa. Tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10-20. Rivastigmiinin teho osoitettiin riippumattomilla, alaspesifisillä arviointimenetelmillä, joita käytettiin 24 viikon hoitajakson aikana määräajoin. Näihin menetelmiin kuuluivat ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), ADCS-CGIC (lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen

yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä ADCS-ADL (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

	Exelon- depot- laastarit 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon- 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
Keskimmääinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-arvo vs. lumelääke	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Pistekeskiarvo ± keskihajonta	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-arvo vs. lumelääke	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Keskimmääinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-arvo vs. lumelääke	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤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 tutkimuksessa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty taulukossa 3. Kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemiseksi ADAS-Cog-pisteissä, ADCS-CGIC-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa, ja ADCS-ADL-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa.

Taulukko 3

	Potilaat, joilla todettiin kliinisesti merkitsevä vaste (%)		
	Exelon- depot- laastarit 9,5 mg/24	Exelon- kapselit 12 mg/vrk	Lumelääke
ITT-LOCF-populaatio			

	N = 251	N = 256	N = 282
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 Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareilla saavutettu altistus oli samankaltainen kuin 12 mg/vrk peroraalisella annoksella saavutettu altistus.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy Exelon-depotlaastareista hitaasti. Mitattavia plasman lääkeainepitoisuuksia on havaittavissa vasta 0,5-1 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. C_{max} saavutetaan 10-16 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen plasman lääkeainepitoisuudet pienenevät hitaasti 24 tunnin annostelujakson aikana. Mikäli annostelua jatketaan (kuten vakaassa tilassa) ja depotlaastari vaihdetaan uuteen, plasman lääkeainepitoisuuksien hidas lasku jatkuu vielä keskimäärin noin 40 minuutin ajan, kunnes uudesta depotlaastarista imeytyy lääkeainetta nopeammin kuin sitä eliminoituu, ja pitoisuudet plasmassa lähtevät taas nousuun saavuttaen uuden huippuarvon noin 8 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa pienimmät lääkeainepitoisuudet ovat noin 50 % huippupitoisuuksista toisin kuin suun kautta tapahtuvassa annostelussa, jossa lääkeainepitoisuudet pienenevät lähes olemattomiksi annosten välillä. Rivastigmiinialtistus (C_{max} ja AUC) suureni epäsuhtaisesti 2,6-kertaiseksi kun annos suurennettiin Exelon 4,6 mg/24 h depotlaastarista Exelon 9,5 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 Exelon 4,6 mg/24 h depotlaastarilla 0,58 ja Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastarilla 0,77. 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 NAP266-90-metaboliitille) saavutettiin, kun depotlaastari kiinnitettiin yläselkään, rintakehään tai olkavarteen. Altistus oli noin 20-30 % pienempi, kun

depotlaastari kiinnitettiin vatsan alueelle tai reiteen.

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

Jakautuminen

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

Metabolia

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti, ja sen eliminaation ilmeinen puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Imeytymisnopeus rajoitti eliminaatiota (flip-flop-kinetiikka), mikä selittää sen, miksi $t_{1/2}$ oli depotlaastarien käytön jälkeen (3,4 h) pidempi kuin peroraalisen tai laskimoon annettavan hoidon jälkeen (1,4-1,7 h). Rivastigmiini metaboloituu pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta NAP226-90-metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin heikko asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (<10 %) *in vitro*. *In vitro* -tutkimuksista ja 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 laske tasolle 70 l/h laskimoon annetun 2,7 mg:n annoksen jälkeen. Tämä sopii rivastigmiinin eliminaation saturoitumisesta johtuvaa ei-lineaarista ja epäsuhtaista farmakokinetiikkaa koskeviin havaintoihin.

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

Eliminaatio

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

Iäkkäät potilaat

Ikä ei vaikuttanut rivastigmiinialtistukseen, kun Alzheimerin tautia sairastavia potilaita hoidettiin Exelon-depotlaastareilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Exelon-depotlaastarien 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.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Exelon-depotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Peroraalisen annon jälkeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{max} -arvon tai AUC-arvon muutoksia ei kuitenkaan todettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli yli 10^4 kertaa suurempi kuin odotettavissa oleva kliininen altistus. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu suurimmalla siedetyllä peroraalisella ja paikallisesti annettuna 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. Tiineillä eläimillä ei ole tehty spesifisiä ihotutkimuksia.

Rivastigmiinidepotlaastarit eivät olleet fototoksisia. Joissakin muissa ihotoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa koe-eläimillä (myös verrokeilla) todettiin lievää ihoärsytystä. Tämän perusteella Exelon-depotlaastarit saattavat aiheuttaa potilaille lievää ihon punoitusta. Kun rivastigmiinia annosteltiin kaniinien silmiin primaarisissa silmä-ärsytystutkimuksissa, se aiheutti sidekalvon punoitusta ja turvotusta, sarveiskalvon samentumia ja mioosia, jotka kestivät 7 päivän ajan. 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:

- polyetyleenitereftalaattikalvo, lakattu.

Lääkeainetta sisältävä kerros:

- alfatokoferoli,

- poly(butyylimetakrylaatti, metyyli-metakrylaatti),

- akryylikopolymeeri.

Liimapinta:

- alfatokoferoli,

- silikoniöljy,

- dimetikoni.

Suojakalvo:

- polyesterikalvo, fluoropolymeeripinnoitettu.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Poista depotlaastari suojaussista vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sisäpakkauksen materiaali

Lapsiturvalliset suojaussit on valmistettu moneen kertaan laminoidusta paperi/polyesteri/alumiini/polyakrylinitriilimateriaalista. Yksi suojaussi sisältää yhden depotlaastarin.

Ulkopakkauksen materiaali

Suojaussit on pakattu pahvikoteloon.

Saatavana on 7 tai 30 pussia sisältäviä pakkauksia sekä 60 (2 x 30) tai 90 (3 x 30) pussia sisältäviä monipakkauksia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/066/019-022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 12.05.1998

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 12.05.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Kolmesta kerroksesta koostuva ohut, matriksityyppinen depotlaastari. Taustakerroksen ulkopinta on beigen värinen, ja siihen on painettu merkinnät ”Exelon”, ”9.5 mg/24 h” ja ”BHDI”.

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	Rivastigmiiniannos	Rivastigmiinin vapautumisnopeus 24 tunnin kuluessa <i>in vivo</i>
Exelon 4,6 mg/24 h	9 mg	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 h	18 mg	9,5 mg

Alkuannos

Hoito aloitetaan 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Hoidon jatkuttua vähintään neljä viikkoa ja mikäli hoitavan lääkärin arvion mukaan potilas on sietänyt sitä hyvin, annos nostetaan tasolle 9,5 mg/24 h eli suositeltuun tehokkaaseen annokseen.

Ylläpitoannos

9,5 mg/24 h on suositeltu päivittäinen ylläpitoannos, ja ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeutista hyötyä. Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, on hoito keskeytettävä tilapäisesti, kunnes haittavaikutukset häviävät. Jos hoito keskeytyy vain muutamaksi päiväksi, voidaan depotlaastarien käyttöä jatkaa samalla annoksella. Muussa tapauksessa hoito aloitetaan uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Kapselien tai oraaliliuoksen vaihtaminen depotlaastareihin

Suun kautta ja ihon läpi annettavilla rivastigmiinivalmisteilla aikaansaadaan samankaltainen altistus (ks. kohta 5.2). Näin ollen Exelon-kapseleita tai -oraaliliuosta käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään Exelon-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.

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.

Depotlaastaria painetaan napakasti ihoa vasten, kunnes se on tarttunut reunoista hyvin kiinni. Päivittäiseen elämään liittyvillä seikoilla, kuten peseytymisellä tai lämpimällä säällä, ei ole vaikutusta depotlaastariin.

Depotlaastari vaihdetaan uuteen 24 tunnin kuluttua. Kerrallaan käytetään vain yhtä depotlaastaria (katso kohta 4.9). Depotlaastaria ei saa leikata pienempiin osiin. Potilaita ja hoitajia tulee ohjeistaa asiasta.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat): Rivastigmiinin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille karbamaattijohdoksille tai tämän lääkeuuden apuaineille.

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 useamman päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen 4,6 mg/24 h depotlaastareilla.

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia ja oksentelua, saattaa esiintyä hoidon alussa ja/tai annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.8).

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua koliiniesteraasin estäjien kuten rivastigmiinin käytön aikana. Potilaan painoa on tarkkailtava Exelon-depotlaastarien käytön aikana.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Exelon-depotlaastareita määrätään:

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

Rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Exelon-depotlaastarien käsittelyn jälkeen on varottava, ettei depotlaastarien sisältämiä aineita pääse silmiin (ks. kohta 5.3).

Erityisryhmät:

- Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, ja haittavaikutukset saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.
- Maksan vajaatoiminta: Kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Exelon-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 vuoksi rivastigmiinia ei tulisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

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 protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja suun kautta annettavan rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin antaminen samanaikaisesti usein käytettyjen lääkevalmisteiden kuten antasidien, antiemeettien, diabeteslääkkeiden, keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden, beetasalpaajien, 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 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Rivastigmiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu vaikutuksia fertiliiteettiin eikä embryofetaaliseen kehitykseen lukuun ottamatta emoilte toksisilla

annoksilla. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittatahtumien kokonaisilmaantuvuus oli Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareita käyttäneillä potilailla pienempi kuin potilailla, jotka saivat Exelon-kapseleita annoksena 3-12 mg/vrk (Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareita käyttäneillä 50,5 % ja Exelon-kapseleita saaneilla 63,3 %; lumelääkettä saaneista potilaista 46,0 % ilmoitti saaneensa jonkin haittatahtuman). Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja oksentelu, olivat vaikuttavaa hoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutuksista yleisimpiä, ja niitä esiintyi Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmässä oleellisesti vähemmän kuin Exelon-kapseleita saaneessa ryhmässä (Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmän potilaista 7,2 % ilmoitti pahoinvointia ja 6,2 % oksentelua, kun taas Exelon-kapseleita saaneessa ryhmässä vastaavat luvut olivat 23,1 % ja 17,0 %. Lumelääkettä saaneista potilaista 5,0 % ilmoitti pahoinvointia ja 3,3 % oksentelua).

Taulukossa 1 on esitetty ne haittavaikutukset (tapahtumat, joiden voidaan kohtuudella olettaa johtuvan lääkevalmisteesta), joita ilmoitettiin 291 Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla 24 viikkoa kestäneessä Exelon-depotlaastareilla tehdyssä spesifisessä kaksoissokkoutetussa lume- ja aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa kohdeannoksena oli Exelon 9,5 mg/24 h (Exelon 4,6 mg/24 h depotlaastarit titrattiin Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareihin).

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).

Taulukko 1

Infektiot	
Yleinen:	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen:	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Ahdistus, masennus, delirium
Tuntematon:	Hallusinaatiot
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky, pyörtäminen
Hyvin harvinainen:	Ekstrapyramidaalioireet
Sydän	
Melko harvinainen:	Bradykardia
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu

Melko harvinainen:	Mahahaava
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen:	Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen:	Ihoreaktiot depotlaastarin kiinnityskohdassa (esim. kiinnityskohdan punoitus, kiinnityskohdan kutina, kiinnityskohdan turvotus, kiinnityskohdan ihottuma, kiinnityskohdan ärsytys), asteeniset tilat (esim. väsymys, voimattomuus), kuume, laihtuminen

Kun yllä mainitussa tutkimuksessa käytettiin 9,5 mg/24 h annosta suurempia annoksia, huimausta, unettomuutta, kiihtymystä, ruokahalun heikkenemistä, eteisvärinää ja sydämen vajaatoimintaa todettiin useammin kuin Exelon 9,5 mg/24 h -ryhmässä tai lumeryhmässä. Tämä viittaa annosvaikutussuhteen olemassaoloon. Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmässä näitä tapahtumia ei kuitenkaan esiintynyt sen useammin kuin lumeryhmässäkään.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisten spontaaniraporttien perusteella. Yleisyyksiä ei voida luotettavasti arvioida, sillä nämä vaikutukset on raportoitu vapaaehtoisesti eikä tarkkaa potilaspopulaation kokoa tiedetä.

Hermosto	
Tuntematon:	Parkinsonin taudin paheneminen, kouristukset
Sydän	
Tuntematon:	Eteis-kammiokatkos, eteisvärinä, takykardia
Verisuonisto	
Tuntematon:	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	
Tuntematon:	Haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon:	Kutina, ihottuma, eryteema, urtikaria, rakkulat, allerginen dermatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon:	Kaatuminen, annostelukohdan reaktio (kuten eryteema, kutina, ärsytys, ihottuma, rakkulat)

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu vain Exelon-kapselien ja -oraaliliuoksen käytön yhteydessä eikä siis Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa: huimaus (hyvin yleinen), kiihtymys, uneliaisuus, huonovointisuus, vapina, sekavuus, lisääntynyt hikoilu (yleinen), unettomuus, tapaturmainen kaatuminen, maksan toimintakoearvojen nousu (melko harvinainen), kouristuskohtaukset, pohjukaisuuhaavat, angina pectoris (harvinainen), sydämen rytmihäiriöt (esim. eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia), verenpaineen nousu, haimatulehdus, ruoansulatuskanavan verenvuodot, hallusinaatiot (hyvin harvinainen), ja joissakin tapauksissa voimakas oksentelu, johon liittyi ruokatorven repeämä (yleisyys tuntematon).

Ihoärsytys

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden ihoreaktiot mitattiin jokaisen käynnin yhteydessä erityisellä ihoärsytysasteikolla, jolla pisteytettiin depotlaastarin kiinnityskohdassa esiintyneen punoituksen, turvotuksen, hilseilyn, halkeilun, kutinan ja kivun/pistelyn/kuumotuksen vaikeusaste. Yleisin oire oli punoitus, joka kuitenkin hävisi 24 tunnin kuluessa valtaosalla potilaista. Yleisimpiä Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todettuja oireita (ihoärsytysasteikolla mitattuna) 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa olivat hyvin lievä (21,8 %), lievä (12,5 %) tai keskivaikea (6,5 %) punoitus ja hyvin lievä (11,9 %), lievä (7,3 %) tai keskivaikea (5,0 %) kutina. Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastarihoidon yhteydessä todetuista vaikeista oireista yleisimpiä olivat kutina (1,7 %) ja punoitus (1,1 %). Useimmat ihoreaktiot rajoittuivat depotlaastarin kiinnityskohtaan, ja vain 2,4 % Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastariyhmän potilaista keskeytti hoidon niiden takia.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat suun kautta otettavaa rivastigmiinihoitoa. Kun oireita on esiintynyt, niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa potilas otti 46 mg rivastigmiinia suun kautta; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa. Exelon depotlaastareiden väärin käytöstä/annostusvirheistä (käytössä useampi kuin 1 laastari samaan aikaan) seuranneita yliannostustapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Tyypilliset oireet näissä tapauksissa ovat olleet samankaltaisia kuin suun kautta otettaviin Exelon-valmisteisiin liittyvissä yliannostustapauksissa.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa kaikki Exelon-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: 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 peroraalinen 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 peroraalisen rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Peroraalisen rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa koskevat kliiniset tutkimukset

Exelon-depotlaastarien teho Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissoikkoutetussa ydintutkimuksessa ja sen avoimessa jatkovaiheessa. Tähän 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 (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), ADCS-CGIC (lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen

yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä ADCS-ADL (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

	Exelon- depot- laastarit 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon- 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
Keskimmääinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-arvo vs. lumelääke	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Pistekeskiarvo ± keskihajonta	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-arvo vs. lumelääke	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Lähtötilanteen keskiarvo ± keskihajonta	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Keskimmääinen muutos viikon 24 kohdalla ± keskihajonta	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-arvo vs. lumelääke	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤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 tutkimuksessa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty taulukossa 3. Kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemiseksi ADAS-Cog-pisteissä, ADCS-CGIC-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa, ja ADCS-ADL-pistearvon pysymiseksi vähintään lähtöarvossa.

Taulukko 3

	Potilaat, joilla todettiin kliinisesti merkitsevä vaste (%)		
	Exelon- depot- laastarit 9,5 mg/24	Exelon- kapselit 12 mg/vrk	Lumelääke
ITT-LOCF-populaatio			

	N = 251	N = 256	N = 282
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 Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastareilla saavutettu altistus oli samankaltainen kuin 12 mg/vrk peroraalisella annoksella saavutettu altistus.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy Exelon-depotlaastareista hitaasti. Mitattavia plasman lääkeainepitoisuuksia on havaittavissa vasta 0,5-1 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. C_{max} saavutetaan 10-16 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen plasman lääkeainepitoisuudet pienenevät hitaasti 24 tunnin annostelujakson aikana. Mikäli annostelua jatketaan (kuten vakaassa tilassa) ja depotlaastari vaihdetaan uuteen, plasman lääkeainepitoisuuksien hidas lasku jatkuu vielä keskimäärin noin 40 minuutin ajan, kunnes uudesta depotlaastarista imeytyy lääkeainetta nopeammin kuin sitä eliminoituu, ja pitoisuudet plasmassa lähtevät taas nousuun saavuttaen uuden huippuarvon noin 8 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa pienimmät lääkeainepitoisuudet ovat noin 50 % huippupitoisuuksista toisin kuin suun kautta tapahtuvassa annostelussa, jossa lääkeainepitoisuudet pienenevät lähes olemattomiksi annosten välillä. Rivastigmiinialtistus (C_{max} ja AUC) suureni epäsuhtaisesti 2,6-kertaiseksi kun annos suurennettiin Exelon 4,6 mg/24 h depotlaastarista Exelon 9,5 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 Exelon 4,6 mg/24 h depotlaastarilla 0,58 ja Exelon 9,5 mg/24 h depotlaastarilla 0,77. 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 NAP266-90-metaboliitille) saavutettiin, kun depotlaastari kiinnitettiin yläselkään, rintakehään tai olkavarteen. Altistus oli noin 20-30 % pienempi, kun

depotlaastari kiinnitettiin vatsan alueelle tai reiteen.

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

Jakautuminen

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

Metabolia

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti, ja sen eliminaation ilmeinen puoliintumisaika plasmassa on noin 3,4 tuntia depotlaastarin irrottamisen jälkeen. Imeytymisnopeus rajoitti eliminaatiota (flip-flop-kinetiikka), mikä selittää sen, miksi $t_{1/2}$ oli depotlaastarien käytön jälkeen (3,4 h) pidempi kuin peroraalisen tai laskimoon annettavan hoidon jälkeen (1,4-1,7 h). Rivastigmiini metaboloituu pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta NAP226-90-metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin heikko asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (<10 %) *in vitro*. *In vitro* -tutkimuksista ja 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 laske tasolle 70 l/h laskimoon annetun 2,7 mg:n annoksen jälkeen. Tämä sopii rivastigmiinin eliminaation saturoitumisesta johtuvaa ei-lineaarista ja epäsuhtaista farmakokinetiikkaa koskeviin havaintoihin.

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

Eliminaatio

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

Iäkkäät potilaat

Ikä ei vaikuttanut rivastigmiinialtistukseen, kun Alzheimerin tautia sairastavia potilaita hoidettiin Exelon-depotlaastareilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Exelon-depotlaastarien 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.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Exelon-depotlaastarien käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Peroraalisen annon jälkeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Alzheimer-potilailla rivastigmiinin C_{max} -arvon tai AUC-arvon muutoksia ei kuitenkaan todettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu suurimmalla siedetyllä peroraalisella ja paikallisesti annettuna 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. Tiineillä eläimillä ei ole tehty spesifisiä ihotutkimuksia.

Rivastigmiinidepotlaastarit eivät olleet fototoksisia. Joissakin muissa ihotoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa koe-eläimillä (myös verrokeilla) todettiin lievää ihoärsytystä. Tämän perusteella Exelon-depotlaastarit saattavat aiheuttaa potilaille lievää ihon punoitusta. Kun rivastigmiinia annosteltiin kaniinien silmiin primaarisissa silmä-ärsytystutkimuksissa, se aiheutti sidekalvon punoitusta ja turvotusta, sarveiskalvon samentumia ja mioosia, jotka kestivät 7 päivän ajan. 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:

- polyetyleenitereftalaattikalvo, lakattu.

Lääkeainetta sisältävä kerros:

- alfatokoferoli,

- poly(butyylimetakrylaatti, metyyli-metakrylaatti),

- akryylikopolymeeri.

Liimapinta:

- alfatokoferoli,

- silikoniöljy,

- dimetikoni.

Suojakalvo:

- polyesterikalvo, fluoropolymeeripinnoitettu.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Poista depotlaastari suojaussista vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sisäpakkauksen materiaali

Lapsiturvalliset suojaussit on valmistettu moneen kertaan laminoidusta paperi/polyesteri/alumiini/polyakrylinitriilimateriaalista. Yksi suojaussi sisältää yhden depotlaastarin.

Ulkopakkauksen materiaali

Suojaussit on pakattu pahvikoteloon.

Saatavana on 7 tai 30 pussia sisältäviä pakkauksia sekä 60 (2 x 30) tai 90 (3 x 30) pussia sisältäviä monipakkauksia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/066/023-026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 12.05.1998

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 12.05.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

