

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Stada 4,6 mg/24 ore plasture transdermic

Rivastigmină Stada 9,5 mg/24 ore plasture transdermic

Rivastigmină

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rivastigmină Stada 4,6 mg/24 ore plasture transdermic

Fiecare plasture transdermic eliberează rivastigmină 4,6 mg în 24 ore.

Fiecare plasture transdermic de 5 cm² conține rivastigmină 9 mg.

Rivastigmină Stada 9,5 mg/24 ore plasture transdermic

Fiecare plasture transdermic eliberează rivastigmină 9,5 mg în 24 ore.

Fiecare plasture transdermic de 10 cm² conține rivastigmină 18 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasture transdermic

Plasture transdermic rotund, de tip matriceal alcătuit din trei straturi reprezentate de un film de susținere, matricea medicamentoasă acrilică care conține substanța activă, matricea adezivă (silicon) și în plus un strat dreptunghiular de eliberare a substanței active.

Partea exterioară a stratului posterior este translucidă, albă, marcată cu cerneală neagră după cum urmează:

Rivastigmina 4,6 mg/24 ore plasture transdermic: “Rivastigmina” și “4,6 mg/24 h”

Rivastigmina 9,5 mg/24 ore plasture transdermic : “Rivastigmina” și “9,5 mg/24 h”

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 pe baza criteriilor actuale. Similar altor tratamente inițiate la pacienții cu demență, tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Doze

Plasturi transdermici	Rata de eliberare a rivastigminei <i>in vivo</i> pe 24 ore
Rivastigmină Stada 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmină Stada 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmină Stada 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

*doza de 13,3 mg/24 h nu poate fi atinsă pentru acest medicament. În situațiile în care această doză trebuie utilizată, vă rugăm să utilizați alte medicamente care conțin rivastigmină, pentru care platurii cu concentrația de 13,3 mg/24 h sunt disponibili

Doza inițială

Tratamentul se inițiază cu 4,6 mg/24 h.

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, doza zilnică efecace recomandată, care trebuie menținută atâta timp cât pacientul continuă să demonstreze beneficii terapeutice.

Creșterea dozei

9,5 mg/24 ore este doza de întreținere zilnică efecace recomandată care trebuie fi menținută atâta timp cât pacientul continuă să demonstreze beneficii terapeutice. Dacă este bine tolerată și numai după minim șase luni de tratament la o doză 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 scăderea MMSE) și/sau declin funcțional (pe baza opiniei medicului) în timpul administrării dozei zilnice efecace 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 4,6 mg/24 ore.

Înlocuirea capsulelor sau a soluțiilor orale cu plasturi transdermici

Pe baza expunerii comparabile între administrarea orală și transdermică a rivastigminei (vezi pct. 5.2), pacienților tratați cu rivastigmină capsule sau soluție orală le poate fi schimbat tratamentul la rivastigmină plasturi transdermici după cum urmează:

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

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

Se recomandă aplicarea primului plastru transdermic în ziua imediat următoare ultimei doze administrate oral.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți: utilizarea Rivastigmină Stada nu are relevanță la copii și adolescenți în tratamentul bolii Alzheimer
- Pacienți cu greutate sub 50 kg: La pacienții cu greutate sub 50 kg se recomandă prudență la doze peste doza eficientă recomandată de 9,5 mg/24 ore (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta reacții adverse mai frecvente și prezintă probabilitate mai mare de întrerupere a tratamentului datorită reacțiilor adverse.
- Insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Oricum, datorită expunerii acestei categorii de pacienți așa cum s-a observat la administrarea formelor orale, trebuie respectate recomandări de dozare în funcție de toleranța individuală deoarece pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă pot prezenta diferite reacții adverse. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct.4.4 și 5.2).
- Insuficiență hepatică: Datorită expunerii crescute în insuficiența hepatică ușoară până la moderată,, așa cum s-a observat la formele orale, 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 e în funcție de doză. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (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

Plasturii transdermici trebuie aplicați o dată pe zi pe pielea curată, uscată, fără păr, sănătoasă și intactă de pe partea superioară sau inferioară a spatelui, de pe braț sau piept, într-un loc în care să nu se frece de îmbrăcămintea strâmtă. Nu se recomandă aplicarea plastrului transdermic pe coapsă sau pe abdomen deoarece s-a observat o scădere a biodisponibilității rivastigminei la aplicarea plastrului transdermic pe aceste zone ale corpului.

Plasturele transdermic nu trebuie aplicat pe pielea înroșită, iritată sau tăiată. Reaplicarea pe exact aceeași porțiune de piele în decurs de 14 zile trebuie evitată pentru a scădea riscul potențial de iritare cutanată.

Pacienții și aparținătorii trebuie instruiți cu privire la informațiile importate privind administrarea:

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

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari, în special la modificarea dozei. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de 3 zile, el trebuie reinițiat cu 4,6 mg/24 ore.

Utilizare neadecvată a produsului și erori de dozaj care determină supradozaj

Utilizarea neadecvată a medicamentului și erorile de dozaj la utilizarea Rivastigmină Stada plasture transdermic pot duce la reacții adverse grave; unele cazuri au necesitat spitalizare și rar au fost letale (vezi pct.4.9). Majoritatea cazurilor de utilizare neadecvată a medicamentului și erori de dozaj au fost legate de faptul că nu s-a îndepărtat plasturele vechi la aplicarea unia nou sau au fost utilizați mai mulți plasturi în același timp. Pacienții și aparținătorii acestora trebuie instruiți cu privire la instrucțiunile de administrare ale Rivastigmina Stada plasture transdermic (vezi pct.4.2).

Tulburări gastro-intestinale

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața și vărsăturile depind de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct.4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne și simptome de deshidratare ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite pot fi reechilibrați prin administrare intravenoasă de lichide și scăderea sau întreruperea dozei și tratament prompt. Deshidratarea se poate asocia cu evoluție nefavorabilă.

Scădere ponderală

Pacienții cu boală Alzheimer pot prezenta scăderi ponderale pe parcursul utilizării inhibitorilor de colinesterază, incluzând rivastigmina. Greutatea pacienților trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului cu Rivastigmină Stada plasture transdermic.

Bradycardie

Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfulilor, mai ales la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție la pacienții cu risc crescut de apariție a torsadei vârfulilor; 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 vârfulilor (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Alte reacții adverse

Se recomandă prudență la administrarea Rivastigmină Stada

- La pacienții cu sindrom de sinus bolnav sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct 4.8)
- La pacienții cu ulcer gastric sau duodenal activ sau la pacienții cu predispoziție pentru aceste afecțiuni deoarece rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice (vezi pct.4.8)
- La pacienții cu predispoziție la obstrucția urinară și convulsii deoarece colinomimeticele pot induce sau agrava aceste afecțiuni
- La pacienții cu antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă

Reacții la locul de aplicare

Reacțiile care pot apare la locul de aplicare al plasturilor de rivastigmină sunt de obicei de intensitate ușoară până la moderată. Pacienții și îngrijitorii acestora trebuie instruiți adecvat.

Aceste reacții nu reprezintă indicație de sensibilizare. Oricum, utilizarea plasturelui de rivastigmină poate determina dermatită alergică de contact.

Dermatita alergică de contact trebuie suspectată dacă reacția de la nivelul locului de aplicare se extinde mai mult decât dimensiunea plasturelui, dacă există dovezi a unei reacții locale mai intense (de exemplu eritem extins, edem, papule, vezicule) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ la 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui. În aceste cazuri tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct.4.3).

Pacienții care prezintă reacții la nivelul locului de aplicare al plasturei de rivastigmină sugestive pentru dermatita alergică de contact, dar care necesită tratament cu rivastigmină trebuie să fie transferați pe rivastigmină orală după obținerea unui test alergic negativ și cu supraveghere medicală atentă. Este posibil ca unii pacienți cu sensibilitate la rivastigmină prin expunere la plasturele de rivastigmină să nu poată utiliza nicio formă de rivastigmina.

Au existat raportări rare după punerea pe piață de situații în care pacienții au 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 simptome extrapiramidale.

Trebuie evitat contactul cu ochii după manevrarea Rivastigmină Stada platură transdermic (vezi pct. 5.3). Măinile trebuie spălate cu apă și săpun după îndepărtarea plasturei. În cazul contactului cu ochii și în cazul în care aceștia devin roșii după manevrarea plasturei, clătiți imediat cu o cantitate suficientă de apă și adresați-vă unui medic dacă simptomele nu se remit.

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții cu greutate sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și pot prezenta riscul de întrerupere a tratamentului datorită reacțiilor adverse (vezi pct.4.2). Acești pacienți trebuie urmăriți cu prudență pentru reacții adverse (de exemplu senzație de greață în exces și vărsături) și aveți în vedere scăderea dozei la 4,6 mg/24 ore platură transdermic dacă aceste reacții apar
- Insuficiență hepatică: Pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct 4.2 și 5.2). Aveți în vedere utilizarea dozei de 4,6 mg/24 ore platură transdermic ca doză inițială și **maximă** la acești pacienți
- Insuficiență hepatică: Pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse Trebuie respectate cu strictețe recomandările privind creșterea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Trebuie procedat cu precauție la ajustarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2)..
- Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 reacțiile adverse suplimentare rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice. (de exemplu, oxibutinină, tolterodină).

Au fost raportate reacții adverse suplimentare 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, trebuie procedat cu precauție 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 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, halofantrin, mizolastin, metadonă, pentamidină și moxifloxacină, trebuie observată cu precauție și, de asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (EKG).

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

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. Pentru rivastigmină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului 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 aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau 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 amețeli și somnolență. Prin urmare, rivastigmina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile cutanate de la locul de aplicare (de obicei eritem ușor până la moderat al locului de aplicare) sunt cele mai frecvente reacții adverse observate la utilizarea Rivastigmină Stada platură transdermic. Cele mai frecvente reacții adverse după acestea sunt cele gastro-intestinale incluzând greață și vărsături.

Reacțiile adverse din tabelul 1 sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate organe și sisteme și de frecvență. Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Lista reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la 1670 pacienți cu demență Alzheimer tratată în cadrul studiilor clinice randomizate, de tip dublu-orb, placebo și activ controlate cu rivastigmină plasture transdermic pentru o durată de 24-48 săptămâni și din datele obținute ulterior punerii pe piață.

Infecții și infestări Frecvente	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente Cu frecvență necunoscută	Anorexie, scăderea apetitului Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Anxietate, depresie, delir, agitație Agresiune Halucinații, neliniște, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Cefalee, sincopă, amețeli Activitate psihomotorie în exces Simptome extrapiramidale Agravarea bolii Parkinson, convulsii, tremor, somnolență
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Bradycardie Bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială, tahicardie, sindrom de sinus bolnav
Tulburări vasculare Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală Ulcer gastric Pancreatită
Tulburări hepatobiliare Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori crescute ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie Prurit, eritem, urticarie, vezicule, dermatită alergică diseminată
Tulburări renale și așe căilor urinare	Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Reacții cutanate la nivelul locului de aplicare (de exemplu eritem al locului de aplicare, prurit al locului de aplicare, edem al locului de aplicare, dermatită a locului de aplicare, iritație a locului de aplicare), stare de astenie (fatigabilitate, astenie), pirexie, scădere ponderală Căderi accidentale

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

Descrierea anumitor reacții adverse

La administrarea unor doze mai mari de 13,3 mg/24 ore în studiul prezentat mai sus, s-au observat insomnie și insuficiență cardiacă mai frecvent decât în cazul dozei de 13,3 mg/24 ore sau placebo, sugerând o relație de tip efect doză. Oricum, aceste evenimente nu apar cu frecvență mai mare în cazul plasturilor transdermici de rivastigmină 13,3 mg/24 ore comparativ cu placebo.

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

Iritații cutanate

În studiile clinice, controlate, dublu-orb, reacțiile la locul aplicării au fost, în majoritate, ușoare până la moderate ca severitate. Incidența reacțiilor cutanate la locul aplicării care au dus la întreruperea tratamentului a fost de $\leq 2,3\%$ la pacienții tratați cu rivastigmina plasturi transdermici. Incidența reacțiilor cutanate la locul aplicării care au dus la întreruperea tratamentului a fost mai mare la populația asiatică, și anume cu 4,9%, respectiv 8,4% mai mare la populația chineză, respectiv japoneză.

În două studii clinice, dublu-orb, controlate cu placebo, de 24 de săptămâni, reacțiile cutanate au fost apreciate la fiecare vizită utilizându-se o scală de evaluare a iritațiilor cutanate. Când a fost observată la pacienții tratați cu rivastigmina plasturi transdermici, iritația cutanată a fost, preponderent, ușoară ca severitate. Aceasta a fost evaluată ca fiind severă la $\leq 2,2\%$ dintre pacienții din aceste studii și la $\leq 3,7\%$ dintre pacienții tratați cu rivastigmina plasturi transdermici într-un studiu la pacienți japonezi.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://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 la 24 ore de la administrarea supradozei..

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 bronhice crescute, hiperhidroză, urinare și/sau defectare involuntare, lacrimație, hipotensiune arterială și hipersecreție salivară.

În cazurile mai severe, pot apărea efecte nicotinică, 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. Supradozajul cu rivastigmina plasturi transdermic în urma utilizării greșite/erorilor de dozaj (aplicarea simultană a mai multor plasturi) după punerea pe piață și, rar, în studii clinice.

Tratament

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, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit 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 integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat 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 rivastigmină 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, a fost similară cu cea a AChE.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei plasturi transdermici la pacienții cu boală Alzheimer a fost demonstrată într-un studiu cu durata de 24 săptămâni, dublu-orb, placebo controlat, în faza sa deschisă și într-un studiu comparator cu durata de 48 săptămâni.

Studiu cu durata de 24 săptămâni placebo controlat

Pacienții implicați în studiul placebo controlat 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

Populație ITT-LOCF	Rivastigmină plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore N=251	Rivastigmină capsule 12 mg/zi N=256	Placebo N=282
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=241)
Media bazală ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Modificare medie în	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8

săptămâna 24 ± SD Valoarea p comparativ cu placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC Scor mediu ± SD Valoarea p comparativ cu placebo	(n=248) 3,9 ± 1,2 0,010* ²	(n=253) 3,9 ± 1,25 0,009* ¹	(n=278) 4,2 ± 1,26
ADCS-ADL Media bazală ± SD Modificare medie în săptămâna 24 ± SD Valoarea p comparativ cu placebo	(n=247) 50,1 ± 16,3 -0,1 ± 9,1 0,013* ¹	(n=254) 49,3 ± 15,8 -0,5 ± 9,5 0,039* ¹	(n=281) 49,3 ± 16,0 -2,3 ± 9,4

*p≤0,05 versus placebo

ITT – intenția de tratament LOCF – ultima observație raportată

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 placebo controlat, 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

Populație ITT-LOCF	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)		
	Rivastigmină plasturi transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Rivastigmină capsule 12 mg/zi N = 256	Placebo 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, 9,5 mg/24 ore plasturi transdermici au prezentat o expunere similară cu cea furnizat de o doză orală de 12 mg/zi.

Studiu controlat activ, cu comparator, de 48 săptămâni

Pacienții implicați în studiul controlat activ, cu comparator, au obținut un scor inițial MMSE de 10-24. Studiul a fost conceput pentru a compara eficacitatea plasteului transdermic 13,3 mg/24 h cu eficacitatea plasteului transdermic 9,5 mg/24 h, pe durata unei etape de tratament dublu-orb, 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, cu administrarea unei dozei de întreținere de 9,5 mg/24 h platură transdermic. 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 de 48 săptămâni pentru cele două instrumente de evaluare sunt sintetizate în Tabelul 4.

Tabelul 4

Populație/Vizită		Rivastigmină 15 cm ²		Rivastigmină 10 cm ²		Rivastigmină 15 cm ²		Rivastigmină 10 cm ²	
		N = 265 n	Medie	N = 271 n	Medie	DLSM	Î 95%	valoare p	
ADAS-Cog									
LOCF	Momentul inițial	264	34,4	268	34,9				
	DO-săptămâna 48	264	38,5	268	39,7				
	Modificare	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				
	Modificare	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

Î – 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 Rivastigmină 15 cm² comparativ cu Rivastigmină 10 cm².

Punctaje ADCS-IADL: O diferență pozitivă a DLSM indică o îmbunătățire mai mare la administrarea Rivastigmină 15 cm² comparativ cu Rivastigmină 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, Î 95% și valoare p se bazează pe modelul ANCOVA (analiza covariației) ajustat în funcție de țară și punctajul inițial ADAS-cog.

* p<0,05

Source: Rivastigmină 15 cm² vs 10 cm² in the treatment of Alzheimer's disease

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu 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 Rivastigmină plasturi transdermici este lentă. După prima doză, concentrațiile plasmatiche detectabile sunt observate după un interval de 0,5-1 oră. C_{max} este atinsă după 10-16 ore. După atingerea valorii maxime, concentrațiile plasmatiche scad lent de-a lungul intervalului rămas din perioada de aplicare de 24 ore. La doze repetate (precum în starea de echilibru), după ce plasurele transdermic anterior este înlocuit cu unul nou, concentrațiile plasmatiche scad inițial lent în medie timp de aproximativ 40 minute, până când absorbția din plasurele transdermic nou aplicat devine mai rapidă decât eliminarea, iar concentrațiile plasmatiche încep să crească, iar atingând un nou punct maxim după aproximativ 8 ore. La starea de echilibru, concentrațiile minime sunt de aproximativ 50% din concentrațiile maxime, spre deosebire de administrarea orală, în care concentrațiile scad, practic, la zero între doze. Deși mai puțin pronunțată decât în cazul formei farmaceutice orale, expunerea la rivastigmină (C_{max} și ASC) a crescut mai mult decât proporțional, cu un factor de 2,6 și la trecerea de la 4,6 mg/24 ore la 9,5 mg/24 ore, respectiv la 13,3 mg/24h. Indicele de fluctuație (IF), o măsură a diferenței relative dintre concentrația maximă și cea minimă ($(C_{max}-C_{min})/C_{medie}$), a fost de 0,58 pentru Rivastigmină 4,6 mg/24 ore plasturi transdermici, de 0,77 pentru Rivastigmină 9,5 mg/24 și 0,72 pentru Rivastigmină 13,3 mg/24 h ore plasturi transdermici, demonstrând astfel o fluctuație mult mai mică între concentrația minimă și cea maximă decât în cazul formulării orale (IF = 3,96 (6 mg/zi) și 4,15 (12 mg/zi)).

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

Variabilitatea interindividuală la doză unică a parametrilor farmacocinetici ai rivastigminei (corelați cu doza/kg) a fost de 43% (C_{max}) și 49% (ASC_{0-24h}) în urma administrării transdermice comparativ cu 74% și, respectiv, 103%, în urma administrării formei orale. Variabilitatea interindividuală în cadrul unui studiu la starea de echilibru privind demența Alzheimer a fost de maxim 45% (C_{max}) și 43% (ASC_{0-24h}) în urma utilizării plasurelui transdermic și de 71% și, respectiv, 73%, în urma administrării formei orale.

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 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 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 plasurele 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 de rivastigmină sau metabolit NAP226-90 în plasmă la pacienții cu boala Alzheimer, cu excepția faptului că valorile concentrației plasmatiche au fost mai mari în cea de-a doua zi a tratamentului cu plasturi transdermici decât în prima zi.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40%. Ea traversează rapid bariera hematoencefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv cu un timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3,4 ore după îndepărtarea plasurelui transdermic. Eliminarea a fost limitată de rata de absorbție (cinetică flip-flop), ceea ce explică timpul de înjumătățire $t_{1/2}$ mai lung în urma aplicării plasurelui 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 datelor obținute din studiile *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 minim implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/oră după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/oră după o doză de 2,7 mg administrată intravenos, ceea ce corespunde unei farmacocinetici neliniare, supraproportională a rivastigminei datorită saturării eliminării sale.

Raportul ASC_{∞} metabolit-părinte a fost de aproximativ 0,7 în urma aplicării plasturei transdermice comparativ cu 3,5 în urma administrării orale, indicând că s-a produs o metabolizare mult mai redusă după tratamentul dermic față de cel oral. Mai puțin NAP226-90 este format în urma aplicării plasturei transdermice, probabil din cauza absenței metabolizării (prim pasaj hepatic) presistemice, spre deosebire de administrarea orală.

Eliminare

Rivastigmină nemetabolizată se găsește în cantități minime în urină; excreția renală a metabolizării este principala cale de eliminare în urma utilizării platurilor transdermice. 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 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.

Vârșnici

Vârșta nu a avut niciun impact asupra expunerii la rivastigmină la pacienții cu boala Alzheimer tratați cu platurile transdermice cu rivastigmină.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii asupra platurilor transdermice cu rivastigmină în rândul subiecților cu insuficiență hepatică. În urma administrării orale, 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 orale unice, 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 biopsic) decât la subiecții sănătoși (n=10)

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii asupra platurilor transdermice cu rivastigmină în rândul subiecților cu insuficiență renală.

Pe baza unei analize populaționale, clearance-ul creatininei nu a arătat niciun efect clar privind concentrațiile la starea de echilibru ale rivastigminei sau metabolitului acesteia. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (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 unui organ. Dozarea orală și topică în studiile la animale a fost limitată din cauza sensibilității modelelor animale utilizate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea

clinică maximă. 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 orale și topice la șoarece și într-un studiu cu doze orale la șobolan la doza maximă tolerată. Expunerea la rivastigmină și metaboliții acesteia a fost aproximativ echivalentă cu expunerea la om în cazul dozelor cele mai mari de rivastigmină capsule și plasturi transdermici.

La animale, rivastigmina traversează placenta și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina. Nu s-au evidențiat semne de carcinogenitate în studiile cu doze orale și topice la șoarece și într-un studiu cu doze orale la șobolan la doza maximă tolerată. Nu s-au efectuat studii specifice dermatologice la animale gestante.

Plasturii transdermici cu rivastigmină nu s-au dovedit a fi fototoxici, și nu au fost considerați sensibilizatori. Prin urmare, pacientul/însoțitorul trebuie să evite contactul cu ochii după manipularea plasturelui (vezi pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Film:

- film de poliester
- Film de poliester fluoro-acoperit

Matrice adezivă:

- 2-etilhexil acrilat
- metil metacrilat
- acid acrilic (adeziv acrilic (Duro-Tak 87-235A))
- copolimer poli acrilat (butil metacrilat-co-metil metacrilat) (80:20)

Adeziv: silicon adeziv

Cerneală de imprimare: imprimare cu cerneală neagră

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Păstrați plasturele transdermic în plic până în momentul utilizării.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Material de ambalaj primar

Plasturii transdermici Rivastigmină STADA sunt ambalați individual în plicuri cu închidere securizată pentru copii sigilate prin încălzire, din hârtie /PET/fole de aluminiu/ copolimer laminat de acrilonitril-metacrilat.

Un plic conține un plasture transdermic.

Material de ambaj secundar

Plicurile sunt ambalate într-o cutie.

Disponibil în cutii care conțin 30 de plicuri.

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 vederea și îndemâna 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

SC Stada Hemofarm SRL
Calea Torontalului km 6, 300600, Timișoara
Romania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12800/2019/01

12801/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Septembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019