

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine HEXAL 3 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine HEXAL 6 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate ισοδύναμη με 1,5 mg rivastigmine.
Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate ισοδύναμη με 3 mg rivastigmine.
Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate ισοδύναμη με 4,5 mg rivastigmine.
Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate ισοδύναμη με 6 mg rivastigmine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Καψάκιο με κίτρινο κάλυμμα και κίτρινο σώμα, το οποίο φέρει στο σώμα κόκκινη εκτύπωση «RIV 1,5 mg» και περιέχει σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή.

Καψάκιο με πορτοκαλί κάλυμμα και πορτοκαλί σώμα, το οποίο φέρει στο σώμα κόκκινη εκτύπωση «RIV 3 mg» και περιέχει σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή.

Καψάκιο με κόκκινο κάλυμμα και κόκκινο σώμα, το οποίο φέρει στο σώμα λευκή εκτύπωση «RIV 4,5 mg» και περιέχει σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή.

Καψάκιο με κόκκινο κάλυμμα και πορτοκαλί σώμα, το οποίο φέρει στο σώμα κόκκινη εκτύπωση «RIV 6 mg» και περιέχει σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.
Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της άνοιας Alzheimer ή της άνοιας που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson. Η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η χορήγηση θεραπείας με rivastigmine θα πρέπει να αρχίζει μόνο εφόσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από αυτόν.

Δοσολογία

Η rivastigmine θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως, με το πρωινό και το βραδινό γεύμα. Οι κάψουλες θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες.

Εναρκτήρια δόση

1,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Προσδιορισμός δόσης

Η εναρκτήρια δόση είναι 1,5 mg δύο φορές ημερησίως. Αν η δόση αυτή γίνει καλά ανεκτή ύστερα από τουλάχιστον δύο εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 3 mg δύο φορές ημερησίως. Αφού διατηρηθεί σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο επί τουλάχιστον 2 εβδομάδες, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαδοχικής αύξησης σε 4,5 mg και ακολούθως σε 6 mg δύο φορές ημερησίως, εφόσον είναι καλή η ανοχή στην παρούσα δόση.

Εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή απώλεια όρεξης), μείωση βάρους ή επιδείνωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (π.χ. τρόμος) σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αυτές ενδέχεται να υποχωρήσουν όταν παραλειφθεί μία ή περισσότερες δόσεις. Εάν εμμένουν, τότε η ημερήσια δόση πρέπει προσωρινά να μειωθεί στο αμέσως προηγούμενο δοσολογικό επίπεδο που έγινε καλά ανεκτό ή να διακοπεί η θεραπεία.

Δόση συντήρησης

Η αποτελεσματική δόση είναι 3 έως 6 mg, δύο φορές ημερησίως. Για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού οφέλους, οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρούνται στη μέγιστη καλά ανεκτή δόση. Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 6 mg δύο φορές ημερησίως.

Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχισθεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή. Για το λόγο αυτό, το κλινικό όφελος της rivastigmine θα πρέπει να εκτιμάται εκ νέου ανά τακτά χρονικά διαστήματα ειδικά στους ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις μικρότερες από 3 mg, δύο φορές ημερησίως. Εάν μετά από 3 μήνες θεραπείας με τη δόση συντήρησης η μείωση της συχνότητας των συμπτωμάτων άνοιας δεν έχει μεταβληθεί ικανοποιητικά, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψιν το ενδεχόμενο της διακοπής της θεραπείας, εφόσον δεν φαίνονται πλέον ενδείξεις θεραπευτικής δράσης.

Η ατομική ανταπόκριση στη rivastigmine δεν μπορεί να προβλεφθεί. Ωστόσο, αυξημένο θεραπευτικό αποτέλεσμα είχε φανεί σε ασθενείς με νόσο του Parkinson με μέτρια άνοια. Ομοίως μεγαλύτερο όφελος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο του Parkinson με οπτικές παραισθήσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν έχει μελετηθεί το αποτέλεσμα της δράσης σε ελεγχόμενες έναντι placebo μελέτες διάρκειας πάνω από 6 μήνες.

Επανάραξη της θεραπείας

Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για περισσότερες από τρεις μέρες η επανάραξη θα πρέπει να γίνεται με 1,5 mg δύο φορές ημερησίως. Ο προσδιορισμός της δόσης θα πρέπει να γίνεται όπως περιγράφεται πιο πάνω.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λόγω της αυξημένης έκθεσης θα πρέπει σε αυτό τον πληθυσμό να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα, καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί, ωστόσο τα καψάκια rivastigmine μπορούν να χορηγηθούν σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών υπό την προϋπόθεση στενής παρακολούθησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της rivastigmine στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία rivastigmine, σε άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενο ιστορικό αντιδράσεων της θέσης εφαρμογής καταδεικνύοντας πιθανή αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων αυξάνει γενικά με τις μεγαλύτερες δόσεις. Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για περισσότερες από τρεις μέρες η επανέναρξη θα πρέπει να γίνεται με 1,5 mg δύο φορές ημερησίως ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. περιστατικό εμέτου).

Με το έμπλαστρο rivastigmine ενδέχεται να εκδηλωθούν δερματικές αντιδράσεις θέσης εφαρμογής, οι οποίες συνήθως είναι ήπιας ή μέτριας έντασης. Οι αντιδράσεις αυτές δεν αποτελούν αφ' εαυτού τους ένδειξη υπερευαισθησίας. Ωστόσο, η χρήση του έμπλαστρου rivastigmine μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματίτιδα από επαφή.

Σε περίπτωση εξάπλωσης των αντιδράσεων θέσης εφαρμογής πέρα από το μέγεθος του έμπλαστρου ή ενδείξεων πιο έντονης τοπικής αντίδρασης (π.χ. εξαπλούμενο ερύθημα, οίδημα, βλατίδες, κυστίδια) ή ακόμα εάν τα συμπτώματα δεν παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση εντός 48 ωρών μετά την αφαίρεση του έμπλαστρου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλεργικής δερματίτιδας από επαφή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής που υποδηλώνουν αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine και οι οποίοι εξακολουθούν να χρειάζονται θεραπεία με rivastigmine, θα πρέπει να μεταβούν σε από του στόματος θεραπεία με rivastigmine μόνο μετά από μια αρνητική δοκιμασία αλλεργίας και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Είναι πιθανόν μερικοί ασθενείς ευαισθητοποιημένοι στην rivastigmine μετά από έκθεση σε έμπλαστρο rivastigmine να μην μπορούν να λάβουν rivastigmine σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.3).

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία για ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισαν αλλεργική δερματίτιδα (γενικευμένη) κατά την χορήγηση rivastigmine, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (από του στόματος, διαδερμικά). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Θα πρέπει να δίνονται οι κατάλληλες οδηγίες στους ασθενείς και τους φροντιστές.

Προσδιορισμός δοσολογίας: Αμέσως μετά την αύξηση της δόσης έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. υπέρταση και παραισθήσεις σε ασθενείς με άνοια Alzheimer και επιδείνωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, ιδιαίτερα τον τρόπο, σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson). Πιθανά με τη μείωση της δοσολογίας αυτές να υποχωρούν. Σε άλλες περιπτώσεις, η rivastigmine έχει διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια είναι δοσοεξαρτώμενες και μπορεί να εμφανισθούν ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή/και κατά την αύξηση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις ή συμπτώματα αφυδάτωσης, λόγω παρατεταμένου εμέτου ή διάρροιας, μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές επιπτώσεις.

Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer μπορεί να χάνουν βάρος. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της rivastigmine, έχουν συσχετισθεί με απώλεια βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, το βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται.

Στην περίπτωση έντονου εμέτου σχετιζόμενου με τη θεραπεία με rivastigmine, πρέπει να γίνεται κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι εκδηλώσεις φαίνεται να παρουσιάζονται ιδιαίτερα μετά από αυξήσεις της δοσολογίας ή υψηλές δόσεις της rivastigmine.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της rivastigmine σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκομβού ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολλοκοιλιακός αποκλεισμός) (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ορισμένα προϊόντα αναστολέων της χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της rivastigmine. Η rivastigmine μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για περιστατικά ριτιδοειδούς ταχυκαρδίας, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QTc ή υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ριτιδοειδούς ταχυκαρδίας, για παράδειγμα, ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, βραδυαρρυθμίες, προδιάθεση για υποκαλιαμία ή υπομαγνησιαμία ή συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT ή/και ριτιδοειδή ταχυκαρδία. Ενδέχεται επίσης να απαιτείται κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Η rivastigmine ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένες εκκρίσεις γαστρικού οξέος. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ενεργά γαστρικά έλκη ή έλκη του δωδεκαδάκτυλου ή ασθενών που εμφανίζουν προδιάθεση σε τέτοια νοσήματα.

Οι αναστολές χολινεστεράσης θα πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου.

Οι χολινομιμητικές ενώσεις ενδέχεται να επαγάγουν ή να επιδεινώνουν φαινόμενα όπως την απόφραξη ουροφόρων οδών και τις επιληπτικές κρίσεις. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προδιάθεση γι' αυτού του είδους τα νοσήματα.

Η χρήση της rivastigmine σε ασθενείς με βαριά άνοια Alzheimer ή με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson, άλλους τύπους άνοιας ή άλλους τύπους εξασθένησης της μνήμης (π.χ. σχετιζόμενη με την ηλικία εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών) δεν έχει διερευνηθεί, και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Όπως και οι άλλες χολινομιμητικές ενώσεις, η rivastigmine μπορεί να επιδεινώσει ή να επαγάγει τα εξωπυραμидικά συμπτώματα. Έχει παρατηρηθεί επιδείνωση (συμπεριλαμβανομένης βραδυκινησίας, δυσκινησίας, ανωμαλίας στο βάδισμα) και μια αυξημένη συχνότητα ή σοβαρότητα του τρόμου σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα περιστατικά οδήγησαν σε διακοπή της rivastigmine σε μερικές περιπτώσεις (π.χ. διακοπές της rivastigmine λόγω του τρόμου 1,7% έναντι 0% με εικονικό φάρμακο). Συνιστάται κλινικός έλεγχος για αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Ειδικός πληθυσμός

Ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν σοβαρότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, η rivastigmine μπορεί να χορηγηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών και απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω από 50 kg ενδέχεται να παρουσιάσουν εντονότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και έχουν περισσότερες πιθανότητες διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ως αναστολέας χολινεστεράσης, η rivastigmine ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση των μυοχαλαρωτικών τύπου σουκινυλοχολίνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Συνιστάται προσοχή στην επιλογή των αναισθητικών παραγόντων. Πιθανή προσαρμογή της δοσολογίας ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξετασθούν εάν χρειάζεται.

Εξ αιτίας των φαρμακοδυναμικών της ενεργειών και των πιθανών σωρευτικών ενεργειών, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες. Η rivastigmine ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. οξυβουτυνίνη, τολτεροδίνη).

Σωρευτικές ενέργειες που οδηγούν σε βραδυκαρδία (η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συγκοπή) έχουν αναφερθεί με τη συνδυασμένη χρήση διαφόρων βήτα αναστολέων (συμπεριλαμβανομένης της ατενολόλης) και της rivastigmine. Οι καρδιαγγειακοί βήτα αναστολείς αναμένεται να σχετίζονται με τον υψηλότερο κίνδυνο, αλλά έχουν επίσης ληφθεί αναφορές σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους βήτα αναστολείς. Συνεπώς, θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή κατά τον συνδυασμό της rivastigmine με βήτα αναστολείς και άλλους παράγοντες βραδυκαρδίας (π.χ. κατηγορίας III αντιαρρυθμικοί παράγοντες, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, γλυκοσίδη της δακτυλίτιδας, πιλοκαρπίνη).

Καθώς η βραδυκαρδία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας (torsades de pointes), ο συνδυασμός της rivastigmine με φαρμακευτικά προϊόντα που επιφέρουν παράταση του διαστήματος QT ή ριπιδοειδή ταχυκαρδία όπως τα αντιψυχωσικά δηλ. ορισμένες φαινοθειαζίνες (χλωροπρομαζίνη, λεβοπρομαζίνη), οι βενζαμίδες (σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, βεραλιπρίδη), πιμοζίδη, δροπεριδόλη, σισαπρίδη, σιταλοπράμη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη ΕΦ, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, μεθαδόνη, πενταμιδίνη και μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να παρατηρείται με προσοχή και ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ).

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της rivastigmine και διγοξίνης, βαρφαρίνης, διαζεπάμης ή φλουοξετίνης σε μελέτες που έγιναν με υγιείς εθελοντές. Η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που προκαλείται από τη βαρφαρίνη δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση rivastigmine. Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιδράσεις στη καρδιακή αγωγιμότητα ύστερα από τη συγχωρήγηση διγοξίνης και rivastigmine.

Σύμφωνα με το μεταβολισμό της, εμφανίζεται απίθανο το ενδεχόμενο μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και η rivastigmine μπορεί να αναστέλλει το μεταβολισμό άλλων ουσιών, ο οποίος λαμβάνει χώρα με τη μεσολάβηση της βουτυρυλοχολινεστεράσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Σε κυοφορούντα ζώα, η rivastigmine και/ή οι μεταβολίτες διαπέρασαν τον πλακούντα. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό παρουσιάζεται και στον άνθρωπο. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Σε μελέτες περιγεννητικής / μεταγεννητικής ανάπτυξης που έγιναν σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη διάρκεια κυοφορίας. Η rivastigmine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Στα ζώα η rivastigmine απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η rivastigmine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι' αυτό τον λόγο, οι γυναίκες που λαμβάνουν rivastigmine, δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Σε επίμυες δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι επιδράσεις της rivastigmine στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν είναι γνωστές.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων. Επιπλέον, η rivastigmine μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την αύξηση της δοσολογίας. Συνεπώς, η rivastigmine έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανημάτων ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine από το θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) είναι οι γαστρεντερικές συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (38%) και του έμετου (23%), ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της τιτλοδότησης. Στις κλινικές μελέτες φάνηκε ότι οι γυναίκες ασθενείς είναι περισσότερο ευαίσθητες από τους άρρενες ασθενείς στις ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό και στην απώλεια βάρους.

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 και Πίνακα 2 είναι καταγεγραμμένες σύμφωνα με το σύστημα οργάνων και την κατηγορία συχνότητας στο MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας τον εξής κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που ταξινομούνται στον παρακάτω Πίνακα 1, έχουν συγκεντρωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για τη νόσο του Alzheimer με rivastigmine.

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ σπάνιες	Λοιμώξεις του ουροποιητικού
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές Συχνές Μη γνωστές	Ανορεξία Μειωμένη όρεξη Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Ανησυχία Σύγχυση Άγχος Εφιάλτες Αϋπνία Κατάθλιψη Παραισθήσεις Επιθετικότητα, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες	Ζάλη Πονοκέφαλος Υπνηλία Τρόμος Συγκοπή Επιληπτική κρίση Εξωπυραμидικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson)

Μη γνωστές	Πλαγιότονος (σύνδρομο Pisa)
Καρδιακές διαταραχές Σπάνιες Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Στηθάγχη Καρδιακή αρρυθμία (π.χ. βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία) Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
Αγγειακές διαταραχές Πολύ σπάνιες	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Ναυτία Έμετος Διάρροια Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος Γαστρεντερική αιμορραγία Παγκρεατίτιδα Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Όχι συχνές Μη γνωστές	Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Υπεριδρωσία Εξάνθημα Κνησμός, αλλεργική δερματίτιδα (διάχυτη)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Κόπωση και αδυναμία Κακουχία Πτώση
Παρακλινικές εξετάσεις Συχνές	Απώλεια βάρους

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης: παραλήρημα, πυρεξία, μειωμένη όρεξη, ακράτεια ούρων (συχνές), ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα (όχι συχνές), ερύθημα, κνίδωση, κυστίδια, αλλεργική δερματίτιδα (μη γνωστές).

Ο πίνακας 2 δείχνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson οι οποίοι έκαναν θεραπεία με rivastigmine καψάκια.

Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές Συχνές	Μειωμένη όρεξη Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Αϋπνία Άγχος Ανησυχία Οπτική ψευδαίσθηση Κατάθλιψη

Μη γνωστές	Επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Τρόμος Ζάλη Υπνηλία Πονοκέφαλος Νόσος του Parkinson (επιδείνωση) Βραδυκινησία Δυσκινησία Υποκινησία Σημείο οδοντωτού τροχού Δυστονία Πλαγιότονος (σύνδρομο Pisa)
Καρδιακές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Βραδυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή Κολποκοιλιακός αποκλεισμός Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
Αγγειακές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές	Υπέρταση Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Ναυτία Έμετος Διάρροια Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Μη γνωστές	Υπεριδρωσία Αλλεργική δερματίτιδα (διάχυτη)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Πτώση Κόπωση και εξασθένιση Διαταραχές του βαδίσματος Βάδισμα Parkinson

Η ακόλουθη επιπρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει παρατηρηθεί σε μια μελέτη σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson οι οποίοι έκαναν θεραπεία με διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine: διέγερση (συχνές).

Ο πίνακας 3 καταγράφει τον αριθμό και το ποσοστό των ασθενών από την ίδια μελέτη 24-εβδομάδων σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson οι οποίοι έκαναν θεραπεία με rivastigmine, με προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων.

Πίνακας 3

Προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανakλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	Rivastigmine n (%)	Εικονικό φάρμακο n (%)
Σύνολο ασθενών που μελετήθηκαν	362 (100)	179 (100)
Σύνολο ασθενών με προκαθορισμένες Α.Ε.	99 (27,3)	28 (15,6)
Τρόμος	37 (10,2)	7 (3,9)
Πτώση	21 (5,8)	11 (6,1)
Νόσος του Parkinson (επιδείνωση)	12(3,3)	2 (1,1)
Υπερέκκριση σιέλου	5 (1,4)	0
Δυσκινησία	5 (1,4)	1 (0,6)
Παρκινσονισμός	8 (2,2)	1 (0,6)
Υποκινησία	1 (0,3)	0
Διαταραχές κίνησης	1 (0,3)	0
Βραδυκινησία	9 (2,5)	3 (1,7)
Δυστονία	3 (0,8)	1 (0,6)
Μη φυσιολογικός βηματισμός	5 (1,4)	0
Μυϊκή δυσκαμψία	1 (0,3)	0
Διαταραχή ισορροπίας	3 (0,8)	2 (1,1)
Μυοσκελετική δυσκαμψία	3 (0,8)	0
Ρίγη	1 (0,3)	0
Κινητική δυσλειτουργία	1 (0,3)	0

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας δεν συνοδεύονταν με κλινικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με rivastigmine 24 ώρες μετά την υπέρβαση της δοσολογίας.

Έχει αναφερθεί χολινεργική τοξικολογία με μουσκαρινικά συμπτώματα τα οποία παρατηρούνται με μετρίου βαθμού δηλητηριάσεις όπως μύση, έξαψη, πεπτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων του κοιλιακού άλγους, της ναυτίας, του εμέτου και της διάρροιας, της βραδυκαρδίας, του βρογχοσπασμού και των αυξημένων βρογχικών εκκρίσεων, της υπεριδρωσίας, της ακούσιας ούρησης και/ή αφόδευσης, της δακρύρροιας, της υπότασης και της υπερέκκρισης σιέλου.

Σε περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθούν νικοτινικές επιδράσεις όπως μυϊκή αδυναμία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, κρίσεις και αναπνευστική ανακοπή με πιθανή μοιραία έκβαση.

Επιπρόσθετα έχουν παρουσιαστεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος περιστατικά ζάλης, τρόμου, κεφαλαλγίας, υπνηλίας, συγχυτικής κατάστασης, υπέρτασης, παραισθήσεις και αίσθημα κακουχίας. \

Διαχείριση

Δεδομένου ότι ο χρόνος ημισείας ζωής της rivastigmine στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα και η διάρκεια αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης είναι περίπου 9 ώρες, σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής υπερδοσολογίας συνιστάται να μη χορηγείται άλλη δόση της rivastigmine για τις ακόλουθες 24 ώρες. Σε υπερδοσολογία που συνοδεύεται από βαριά ναυτία και έμετο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικών. Συμπτωματική θεραπεία για άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να χορηγείται όπως απαιτείται.

Σε υπέρμετρη υπερδοσολογία μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη. Συνιστάται αρχική δόση 0,03 mg/kg θειικής ατροπίνης σε ενδοφλέβια χορήγηση, ακολουθούμενη από επόμενες δόσεις με βάση την κλινική ανταπόκριση. Η χρήση σκοπολαμίνης ως αντιδότου δεν συνιστάται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός ATC: N06DA03.

Η rivastigmine είναι ένας αναστολέας της ακετυλο-και βουτυρυλχολινεστεράσης καρβαμικού τύπου, που πιστεύεται ότι διευκολύνει τη χολινεργική νευροδιαβίβαση επιβραδύνοντας την αποικοδόμηση της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από όσους χολινεργικούς νευρώνες διατηρούν τη λειτουργικότητά τους. Έτσι, η rivastigmine ενδέχεται να έχει βελτιωτική δράση σε γνωσιακά ελλείμματα χολινεργικής μεσολάβησης στην άνοια σχετιζόμενη με τη νόσο Alzheimer και τη νόσο του Parkinson.

Η rivastigmine αλληλεπιδρά με τα ένζυμα-στόχους της σχηματίζοντας σύμπλοκο ομοιοπολικού δεσμού, με αποτέλεσμα την προσωρινή αδρανοποίηση των ενζύμων. Σε νεαρούς υγιείς ανθρώπους, μία από του στόματος δόση 3 mg μειώνει τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά περίπου 40% εντός των πρώτων 1,5 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστηριότητα του ενζύμου επανέρχεται στα αρχικά της επίπεδα περίπου 9 ώρες μετά την επίτευξη του μέγιστου ανασταλτικού αποτελέσματος. Σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer, η αναστολή της AChE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την rivastigmine ήταν δόσοεξαρτώμενη έως τα 6 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δόση που έχει δοκιμασθεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλχολινεστεράσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 14 ασθενών με Νόσο Alzheimer με αγωγή με rivastigmine ήταν όμοια με αυτή της AChE.

Κλινικές Μελέτες στην άνοια της νόσου Alzheimer

Η αποτελεσματικότητα της rivastigmine έχει καταδειχθεί με τη χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των εξαμηνιαίων θεραπευτικών περιόδων. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, μια πλήρης ολική αξιολόγηση του ασθενούς από τον ιατρό, όπου λαμβάνονται υπ' όψιν στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η PDS (Progressive Deterioration Scale, μια αξιολόγηση από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η προσωπική υγιεινή, η λήψη τροφής, το ντύσιμο, οι δουλειές του νοικοκυριού όπως τα ψώνια, η διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, καθώς και η συμμετοχή σε δραστηριότητες που σχετίζονται με την ικανότητα χειρισμού χρημάτων κ.λπ.).

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10–24.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα που αναφέρονται στους ασθενείς οι οποίοι επέδειξαν κλινικά σημαντική ανταπόκριση, όπως αυτά προέκυψαν από τις 2 μελέτες με ευπροσάρμοστη δοσολογία από τις 3 βασικές πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς για την ήπια έως μετρίως σοβαρή άνοια επί νόσου Alzheimer παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 4. Κλινικά σημαντική βελτίωση σε αυτές τις μελέτες ορίστηκε a priori ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στην ADAS-Cog, βελτίωση στην CIBIC-Plus ή τουλάχιστον 10% βελτίωση στη PDS.

Επιπρόσθετα, ένας μετέπειτα ορισμός της ανταπόκρισης παρουσιάζεται στον ίδιο πίνακα. Ο δεύτερος ορισμός της ανταπόκρισης προϋποθέτει βελτίωση σε 4 σημεία ή περισσότερα στην ADAS-Cog, καμιά επιδείνωση στην CIBIC-Plus και καμιά επιδείνωση στη PDS. Η μέση πραγματική ημερήσια δόση για αυτούς που ανταποκρίνονται στην ομάδα των 6–12 mg, σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, ήταν 9,3 mg. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την ένδειξη ποικίλλουν και άμεσες συγκρίσεις των αποτελεσμάτων για διαφορετικούς θεραπευτικούς παράγοντες δεν έχουν ισχύ.

Πίνακας 4

Μέτρο ανταπόκρισης	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση(%)			
	Πρόθεση για θεραπεία		Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης	
	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Εικονικό φάρμακο N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Εικονικό φάρμακο N=444
ADAS-Cog: βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: βελτίωση	29***	18	32***	19
PDS: βελτίωση τουλάχιστον κατά 10%	26***	17	30***	18
Βελτίωση τουλάχιστον σε 4 σημεία στη ADAS-Cog χωρίς επιδείνωση στη CIBIC-Plus και στη PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Κλινικές μελέτες στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson

Η αποτελεσματικότητα της rivastigmine στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson έχει αποδειχτεί σε μια 24-εβδομάδων πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο αρχική μελέτη και στην ανοιχτή 24-εβδομάδων φάση επέκτασης της. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10–24. Η αποτελεσματικότητα έχει αποδειχτεί με τη χρήση δύο ανεξάρτητων κλιμάκων οι οποίες αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου θεραπείας όπως φαίνεται στον Πίνακα 5 παρακάτω: το ADAS-Cog, η μέτρηση της γνωστικής λειτουργίας και η συνολική μέτρηση ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

Πίνακας 5

Άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Εικονικό φάρμακο
ITT + RDO πληθυσμός	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	Δεν εφαρμόζεται 3,8 ± 1,4	Δεν εφαρμόζεται 4,3 ± 1,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	2,88 ¹		Δεν εφαρμόζεται	
p-value έναντι εικονικού	<0,001 ¹		0,007 ²	

Άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Εικονικό φάρμακο
φαρμάκου				
ITT - LOCF πληθυσμός	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	Δεν εφαρμόζεται 3,7 ± 1,4	Δεν εφαρμόζεται 4,3 ± 1,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	3,54 ¹		Δεν εφαρμόζεται	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την αρχική τιμή ADAS-Cog ως συμμεταβλητότητα. Μια θετική αλλαγή υποδεικνύει βελτίωση.

² Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές για διευκόλυνση. Η ανάλυση των κατηγορικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας van Elteren

ITT: Intention-To-Treat: Πρόθεση για θεραπεία, RDO: Retrieved Drop Outs: Ανακτηθείσες αποσύρσεις, LOCF: Last Observation Carried Forward: Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

Παρόλο που η θεραπευτική δράση αποδείχθηκε σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο φάνηκε στην υποκατηγορία ασθενών με μέτρια άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson. Ομοίως το μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς με οπτικές παραισθήσεις (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6

Άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο
	Ασθενείς με οπτικές παραισθήσεις		Ασθενείς χωρίς οπτικές παραισθήσεις	
ITT + RDO πληθυσμός	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	25,4 ± 9,9 1,0 ± 9,2	27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Ασθενείς με μέτρια άνοια (MMSE 10-17)		Ασθενείς με ήπια άνοια (MMSE 18-24)	
ITT + RDO πληθυσμός	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	32,6 ± 10,4 2,6 ± 9,4	33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	20,6 ± 7,9 1,9 ± 7,7	20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την αρχική τιμή ADAS-Cog ως συμμεταβλητότητα. Μια θετική αλλαγή υποδεικνύει βελτίωση.

ITT: Intention-To-Treat: Πρόθεση για θεραπεία, RDO: Retrieved Drop Outs: Ανακτηθείσες αποσύρσεις

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη rivastigmine σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της άνοιας Alzheimer και άνοιας σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η rivastigmine απορροφάται ταχέως και πλήρως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας περίπου. Ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της rivastigmine με το ένζυμο-στόχο, η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας είναι αυξημένη κατά περίπου 1,5 φορά σε σύγκριση με εκείνη που αναμένεται με βάση την αύξηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ύστερα από μία δόση των 3 mg είναι περίπου $36\% \pm 13\%$. Η χορήγηση rivastigmine μαζί με το φαγητό καθυστερεί την απορρόφηση (t_{max}) κατά 90 λεπτά, ενώ μειώνει την C_{max} και αυξάνει την AUC κατά περίπου 30%.

Κατανομή

Η πρωτεϊνική δέσμευση της rivastigmine είναι σε ποσοστό περίπου 40%. Διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει φαινομενικό όγκο κατανομής μεταξύ 1,8 και 2,7 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς τον αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10%). Βάσει μελετών *in vitro*, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα ακόλουθα ισοένζυμα κυτοχρωμάτων: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ή CYP2B6. Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, τα μείζονα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ελάχιστα ενέχονται στο μεταβολισμό της rivastigmine. Η ολική κάθαρση της rivastigmine από το πλάσμα ήταν περίπου 130 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,2 mg, ενώ μειώθηκε σε 70 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 2,7 mg.

Αποβολή

Στα ούρα δεν ανευρίσκεται αμετάβλητη rivastigmine. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με ^{14}C , η απέκκριση από τους νεφρούς ήταν ταχεία και ουσιαστικά πλήρης (>90%) εντός 24 ωρών. Ποσοστό χαμηλότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της rivastigmine ή του αποκαρβαμυλιωμένου μεταβολίτη της σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer.

Μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κατέδειξε ότι η χρήση νικοτίνης αυξάνει την από του στόματος κάθαρση της rivastigmine κατά 23% σε ασθενείς με νόσο Alzheimer's (n=75 καπνιστές και 549 μη καπνιστές) έπειτα από δόσεις rivastigmine από του στόματος καψακίου έως και 12 mg/ημέρα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Μολονότι η βιοδιαθεσιμότητα της rivastigmine είναι μεγαλύτερη σε ηλικιωμένους παρά σε νεαρούς υγιείς εθελοντές, μελέτες σε ασθενείς με νόσο Alzheimer ηλικίας μεταξύ 50 και 92 ετών δεν έδειξαν μεταβολή της βιοδιαθεσιμότητας με την ηλικία.

Βεβαρημένη ηπατική λειτουργία

Η C_{max} της rivastigmine ήταν περίπου 60% υψηλότερη και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσια σε άτομα με ήπια έως μέτρια επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας από ότι σε υγιή άτομα.

Βεβαρημένη νεφρική λειτουργία

Η C_{max} και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσιες σε άτομα με μέτρια επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με υγιή άτομα. Πάντως δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη C_{max} και στη AUC της rivastigmine σε άτομα με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, ποντικούς και σκύλους αποκάλυψαν μόνο επιδράσεις συνδεόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Δεν παρατηρήθηκε καμία τοξική δράση στο όργανο-στόχο. Στις μελέτες σε πειραματόζωα δεν επιτεύχθηκαν τα περιθώρια ασφαλείας ως προς την ανθρώπινη έκθεση, λόγω της ευαισθησίας των πειραματικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν.

Η rivastigmine δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση σε μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*, με μόνη εξαίρεση μία δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, σε δόση 10⁴ φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική. Ο κύριος μεταβολίτης NAP226-90 δεν παρουσίασε επίσης δυναμικό γονιδοτοξικότητας.

Δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σε μελέτες που έγιναν σε ποντικούς και επίμυες με τη μέγιστη ανεκτή δόση, παρόλο που η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν χαμηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο. Όταν έγινε κανονικοποίηση ως προς την επιφάνεια σώματος, η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν περίπου ισοδύναμη προς τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο, που είναι 12 mg/ημέρα. Πάντως, σε σύγκριση με τη μέγιστη δόση στον άνθρωπο, εκείνη που επιτεύχθηκε στα πειραματόζωα ήταν περίπου εξαπλάσια.

Στα πειραματόζωα, η rivastigmine διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς επίμυες και κονίκλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine. Σε από του στόματος μελέτες με αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της rivastigmine στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων είτε στη μητρική γενεά είτε στους απογόνους της.

Σε μια μελέτη με κονίκλους ταυτοποιήθηκε η δυνητικότητα ενός ήπιου ερεθισμού στα μάτια/βλεννογόνους της rivastigmine.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg σκληρά καψάκια:

Κέλυφος καψακίου:

- Ζελατίνη
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
- Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Περιεχόμενο καψακίου:

- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
- Στεατικό μαγνήσιο
- Υπρομελλόζη
- Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Μελάνι τυπώματος:

- Κόμμεα λάκκας
- Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg και 6 mg σκληρά καψάκια:

Κέλυφος καψακίου:

- Ζελατίνη
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
- Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
- Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Περιεχόμενο καψακίου:

- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
- Στεατικό μαγνήσιο
- Υπρομελλόζη
- Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Μελάνι τυπώματος:

- Κόμμεα λάκκας
- Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg σκληρά καψάκια:

Κέλυφος καψακίου:

- Ζελατίνη
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
- Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
- Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Περιεχόμενο καψακίου:

- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
- Στεατικό μαγνήσιο
- Υπρομελλόζη
- Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Μελάνι τυπώματος:

- Κόμμεα λάκκας
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Συσκευασία κυψέλης, από διαφανές PVC, με 14 σκληρά καψάκια που καλύπτονται από λεπτό φύλλο μπλε χρώματος. Κάθε κουτί περιέχει 28, 56 ή 112 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg σκληρά καψάκια:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg σκληρά καψάκια:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4.5 mg σκληρά καψάκια:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg σκληρά καψάκια:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11/12/2009

Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 11/07/2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 2 mg rivastigmine.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της άνοιας Alzheimer ή της άνοιας που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson. Η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η χορήγηση θεραπείας με rivastigmine θα πρέπει να αρχίζει μόνο εφόσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από αυτόν.

Δοσολογία

Το πόσιμο διάλυμα της ριβαστιγμίνης θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα, με το πρόγευμα και το βραδινό γεύμα. Η ποσότητα διαλύματος που έχει ορίσει ο γιατρός θα πρέπει να αφαιρείται από τον περιέκτη με τη βοήθεια της δοσιμετρικής σύριγγας που παρέχεται μαζί. Το πόσιμο διάλυμα rivastigmine μπορεί να καταποθεί απ' ευθείας από τη σύριγγα. Το πόσιμο διάλυμα rivastigmine και οι κάψουλες rivastigmine μπορούν να εναλλάσσονται σε ίσες δόσεις.

Εναρκτήρια δόση

1,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Προσδιορισμός δόσης

Η εναρκτήρια δόση είναι 1,5 mg δύο φορές ημερησίως. Αν η δόση αυτή γίνει καλά ανεκτή ύστερα από τουλάχιστον δύο εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 3 mg δύο φορές ημερησίως. Αφού διατηρηθεί σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο επί τουλάχιστον 2 εβδομάδες, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαδοχικής αύξησης σε 4,5 mg και ακολούθως σε 6 mg δύο φορές ημερησίως, εφόσον είναι καλή η ανοχή στην παρούσα δόση.

Εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή απώλεια όρεξης), μείωση βάρους ή επιδείνωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (π.χ. τρόμος) σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αυτές ενδέχεται να υποχωρήσουν όταν παραλειφθεί μία ή περισσότερες δόσεις. Εάν εμμένουν, τότε η ημερήσια δόση πρέπει προσωρινά να μειωθεί στο αμέσως προηγούμενο δοσολογικό επίπεδο που έγινε καλά ανεκτό ή να διακοπεί η θεραπεία.

Δόση συντήρησης

Η αποτελεσματική δόση είναι 3 έως 6 mg, δύο φορές ημερησίως. Για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού οφέλους, οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρούνται στη μέγιστη καλά ανεκτή δόση. Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 6 mg δύο φορές ημερησίως.

Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχισθεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή. Για το λόγο αυτό, το κλινικό όφελος της rivastigmine θα πρέπει να εκτιμάται εκ νέου ανά τακτά χρονικά διαστήματα ειδικά στους ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις μικρότερες από 3 mg, δύο φορές ημερησίως. Εάν μετά από 3 μήνες θεραπείας με τη δόση συντήρησης η μείωση της συχνότητας των συμπτωμάτων άνοιας δεν έχει μεταβληθεί ικανοποιητικά, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψιν το ενδεχόμενο της διακοπής της θεραπείας, εφόσον δεν φαίνονται πλέον ενδείξεις θεραπευτικής δράσης.

Η ατομική ανταπόκριση στη rivastigmine δεν μπορεί να προβλεφθεί. Ωστόσο, αυξημένο θεραπευτικό αποτέλεσμα είχε φανεί σε ασθενείς με νόσο του Parkinson με μέτρια άνοια. Ομοίως μεγαλύτερο όφελος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο του Parkinson με οπτικές παραισθήσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν έχει μελετηθεί το αποτέλεσμα της δράσης σε ελεγχόμενες έναντι placebo μελέτες διάρκειας πάνω από 6 μήνες.

Επανεναρξη της θεραπείας

Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για περισσότερες από τρεις μέρες η επανεναρξη θα πρέπει να γίνεται με 1,5 mg δύο φορές ημερησίως. Ο προσδιορισμός της δόσης θα πρέπει να γίνεται όπως περιγράφεται πιο πάνω.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λόγω της αυξημένης έκθεσης θα πρέπει σε αυτό τον πληθυσμό να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα, καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί, ωστόσο πόσιμο διάλυμα rivastigmine μπορεί να χορηγηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών υπό την προϋπόθεση στενής παρακολούθησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της rivastigmine στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία rivastigmine, σε άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενο ιστορικό αντιδράσεων της θέσης εφαρμογής καταδεικνύοντας πιθανή αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων αυξάνει γενικά με τις μεγαλύτερες δόσεις. Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για περισσότερες από τρεις μέρες η επανέναρξη θα πρέπει να γίνεται με 1,5 mg δύο φορές ημερησίως ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. περιστατικό εμέτου).

Με το έμπλαστρο rivastigmine ενδέχεται να εκδηλωθούν δερματικές αντιδράσεις θέσης εφαρμογής, οι οποίες συνήθως είναι ήπιες ή μέτριας έντασης. Οι αντιδράσεις αυτές δεν αποτελούν αφ' εαυτού τους ένδειξη υπερευαισθησίας. Ωστόσο, η χρήση του έμπλαστρου rivastigmine μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματίτιδα από επαφή.

Σε περίπτωση εξάπλωσης των αντιδράσεων θέσης εφαρμογής πέρα από το μέγεθος του έμπλαστρου ή ενδείξεων πιο έντονης τοπικής αντίδρασης (π.χ. εξαπλούμενο ερύθημα, οίδημα, βλατίδες, κυστίδια) ή ακόμα εάν τα συμπτώματα δεν παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση εντός 48 ωρών μετά την αφαίρεση του έμπλαστρου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλεργικής δερματίτιδας από επαφή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής που υποδηλώνουν αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine και οι οποίοι εξακολουθούν να χρειάζονται θεραπεία με rivastigmine, θα πρέπει να μεταβούν σε από του στόματος θεραπεία με rivastigmine μόνο μετά από μια αρνητική δοκιμασία αλλεργίας και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Είναι πιθανόν μερικοί ασθενείς ευαισθητοποιημένοι στην rivastigmine μετά από έκθεση σε έμπλαστρο rivastigmine να μην μπορούν να λάβουν rivastigmine σε οποιαδήποτε μορφή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία για ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισαν αλλεργική δερματίτιδα (γενικευμένη) κατά την χορήγηση rivastigmine, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (από του στόματος, διαδερμικά). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Θα πρέπει να δίνονται οι κατάλληλες οδηγίες στους ασθενείς και τους φροντιστές.

Προσδιορισμός δοσολογίας: Αμέσως μετά την αύξηση της δόσης έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. υπέρταση και παραισθήσεις σε ασθενείς με άνοια Alzheimer και επιδείνωση των εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, ιδιαίτερα τον τρόπο, σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson). Πιθανά με τη μείωση της δοσολογίας αυτές να υποχωρούν. Σε άλλες περιπτώσεις, η rivastigmine έχει διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια είναι δοσοεξαρτώμενες και μπορεί να εμφανισθούν ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή/και κατά την αύξηση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις ή συμπτώματα αφυδάτωσης, λόγω παρατεταμένου εμέτου ή διάρροιας, μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές επιπτώσεις.

Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer μπορεί να χάνουν βάρος. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της rivastigmine, έχουν συσχετισθεί με απώλεια βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, το βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται.

Στην περίπτωση έντονου εμέτου σχετιζόμενου με τη θεραπεία με rivastigmine, πρέπει να γίνεται κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι εκδηλώσεις φαίνεται να παρουσιάζονται ιδιαίτερα μετά από αυξήσεις της δοσολογίας ή υψηλές δόσεις της rivastigmine.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της rivastigmine σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκομβού ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός) (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ορισμένα προϊόντα αναστολέων της χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της rivastigmine. Η rivastigmine μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για περιστατικά ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QTc ή υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας, για παράδειγμα, ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, βραδυαρρυθμίες, προδιάθεση για υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια ή συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT ή/και ριπιδοειδή ταχυκαρδία. Ενδέχεται επίσης να απαιτηθεί κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Η rivastigmine ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένες εκκρίσεις γαστρικού οξέος. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ενεργά γαστρικά έλκη ή έλκη του δωδεκαδάκτυλου ή ασθενών που εμφανίζουν προδιάθεση σε τέτοια νοσήματα.

Οι αναστολές χολινεστεράσης θα πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου.

Οι χολινομιμητικές ενώσεις ενδέχεται να επαγάγουν ή να επιδεινώνουν φαινόμενα όπως την απόφραξη ουροφόρων οδών και τις επιληπτικές κρίσεις. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προδιάθεση γι' αυτού του είδους τα νοσήματα.

Ένα από τα έκδοχα στο Rivastigmine HEXAL πόσιμο διάλυμα είναι το βενζοϊκό νάτριο. Το βενζοϊκό οξύ ερεθίζει σε ήπιο βαθμό το δέρμα, τα μάτια και τον υμένα του βλεννογόνου.

Η χρήση της rivastigmine σε ασθενείς με βαριά άνοια Alzheimer ή με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson, άλλους τύπους άνοιας ή άλλους τύπους εξασθένησης της μνήμης (π.χ. σχετιζόμενη με την ηλικία εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών) δεν έχει διερευνηθεί, και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Όπως και οι άλλες χολινομιμητικές ενώσεις, η rivastigmine μπορεί να επιδεινώσει ή να επαγάγει τα εξωπυραμидικά συμπτώματα. Έχει παρατηρηθεί επιδείνωση (συμπεριλαμβανομένης βραδυκινησίας, δυσκινησίας, ανωμαλίας στο βάδισμα) και μια αυξημένη συχνότητα ή σοβαρότητα του τρόμου σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα περιστατικά οδήγησαν σε διακοπή της rivastigmine σε μερικές περιπτώσεις (π.χ. διακοπές της rivastigmine λόγω του τρόμου 1,7% έναντι 0% με εικονικό φάρμακο). Συνιστάται κλινικός έλεγχος για αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Ειδικός πληθυσμός

Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν σοβαρότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Ωστόσο, η rivastigmine μπορεί να χορηγηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών και απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω από 50 kg ενδέχεται να παρουσιάσουν εντονότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και έχουν περισσότερες πιθανότητες διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Το Rivastigmine HEXAL περιέχει βενζοϊκό άλας και νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ως αναστολέας χολινεστεράσης, η rivastigmine ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση των μυοχαλαρωτικών τύπου σουκινυλοχολίνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Συνιστάται προσοχή στην επιλογή των αναισθητικών παραγόντων. Πιθανή προσαρμογή της δοσολογίας ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξετασθούν εάν χρειάζεται.

Εξ αιτίας των φαρμακοδυναμικών της ενεργειών και των πιθανών σωρευτικών ενεργειών, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες. Η rivastigmine ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. οξυβουτυνίνη, τολτεροδίνη).

Σωρευτικές ενέργειες που οδηγούν σε βραδυκαρδία (η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συγκοπή) έχουν αναφερθεί με τη συνδυασμένη χρήση διαφόρων βήτα αναστολέων (συμπεριλαμβανομένης της ατενολόλης) και της rivastigmine. Οι καρδιαγγειακοί βήτα αναστολείς αναμένεται να σχετίζονται με τον υψηλότερο κίνδυνο, αλλά έχουν επίσης ληφθεί αναφορές σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους βήτα αναστολείς. Συνεπώς, θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή κατά τον συνδυασμό της rivastigmine με βήτα αναστολείς και άλλους παράγοντες βραδυκαρδίας (π.χ. κατηγορίας III αντιαρρυθμικοί παράγοντες, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, γλυκοσίδη της δακτυλίτιδας, πιλοκαρπίνη).

Καθώς η βραδυκαρδία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας (torsades de pointes), ο συνδυασμός της rivastigmine με φαρμακευτικά προϊόντα που επιφέρουν παράταση του διαστήματος QT ή ριπιδοειδή ταχυκαρδία όπως τα αντιψυχωσικά δηλ. ορισμένες φαινοθειαζίνες (χλωροπρομαζίνη, λεβοπρομαζίνη), οι βενζαμίδες (σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπιρίδη, τιαπρίδη, βεραλιπρίδη), πιμοζίδη, δροπεριδόλη, σισαπρίδη, σιταλοπράμη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη ΕΦ, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, μεθαδόνη, πενταμιδίνη και μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να παρατηρείται με προσοχή και ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ).

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της rivastigmine και διγοξίνης, βαρφαρίνης, διαζεπάμης ή φλουοξετίνης σε μελέτες που έγιναν με υγιείς εθελοντές. Η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που προκαλείται από τη βαρφαρίνη δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση rivastigmine. Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιδράσεις στη καρδιακή αγωγιμότητα ύστερα από τη συγχορήγηση διγοξίνης και rivastigmine.

Σύμφωνα με το μεταβολισμό της, εμφανίζεται απίθανο το ενδεχόμενο μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και η rivastigmine μπορεί να αναστέλλει το μεταβολισμό άλλων ουσιών, ο οποίος λαμβάνει χώρα με τη μεσολάβηση της βουτυρυλοχολινεστεράσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Σε κυοφορούντα ζώα, η rivastigmine και/ή οι μεταβολίτες διαπέρασαν τον πλακούντα. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό παρουσιάζεται και στον άνθρωπο. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Σε μελέτες περιγεννητικής / μεταγεννητικής ανάπτυξης που έγιναν σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη διάρκεια κυοφορίας. Η rivastigmine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Στα ζώα η rivastigmine απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η rivastigmine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι' αυτό το λόγο, οι γυναίκες που λαμβάνουν rivastigmine, δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Σε επίμυες δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων (βλ. παράγραφο 5.3). Οι επιδράσεις της rivastigmine στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν είναι γνωστές.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων. Επιπλέον, η rivastigmine μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την αύξηση της δοσολογίας. Συνεπώς, η rivastigmine έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανημάτων ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine από το θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) είναι οι γαστρεντερικές συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (38%) και του έμετου (23%), ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της τιτλοδότησης. Στις κλινικές μελέτες φάνηκε ότι οι γυναίκες ασθενείς είναι περισσότερο ευαίσθητες από τους άρρενες ασθενείς στις ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό και στην απώλεια βάρους.

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 και Πίνακα 2 είναι καταγεγραμμένες σύμφωνα με το σύστημα οργάνων και την κατηγορία συχνότητας στο MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας τον εξής κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που ταξινομούνται στον παρακάτω Πίνακα 1, έχουν συγκεντρωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για τη νόσο του Alzheimer με rivastigmine.

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ σπάνιες	Λοιμώξεις του ουροποιητικού
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές Συχνές Μη γνωστές	Ανορεξία Μειωμένη όρεξη Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Ανησυχία Σύγχυση Άγχος Εφιάλτες Αϋπνία Κατάθλιψη Παραισθήσεις Επιθετικότητα, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Ζάλη Πονοκέφαλος Υπνηλία Τρόμος Συγκοπή

Σπάνιες Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Επιληπτική κρίση Εξωπυραμидικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson) Πλαγιότονος (σύνδρομο Pisa)
Καρδιακές διαταραχές Σπάνιες Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Στηθάγχη Καρδιακή αρρυθμία (π.χ. βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία) Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
Αγγειακές διαταραχές Πολύ σπάνιες	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Ναυτία Έμετος Διάρροια Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος Γαστρεντερική αιμορραγία Παγκρεατίτιδα Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Όχι συχνές Μη γνωστές	Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Υπεριδρωσία Εξάνθημα Κνησμός, αλλεργική δερματίτιδα (διάχυτη)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Κόπωση και αδυναμία Κακουχία Πτώση
Παρακλινικές εξετάσεις Συχνές	Απώλεια βάρους

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαстиγμίνης: παραλήρημα, πυρεξία, μειωμένη όρεξη, ακράτεια ούρων (συχνές), ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα (όχι συχνές), ερύθημα, κνίδωση, κυστίδια, αλλεργική δερματίτιδα (μη γνωστές). Ο πίνακας 2 δείχνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson οι οποίοι έκαναν θεραπεία με rivastigmine καψάκια.

Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές Συχνές	Μειωμένη όρεξη Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Συχνές Συχνές	Αϋπνία Άγχος Ανησυχία

Συχνές Συχνές Μη γνωστές	Οπτική ψευδαίσθηση Κατάθλιψη Επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Τρόμος Ζάλη Υπνηλία Πονοκέφαλος Νόσος του Parkinson (επιδείνωση) Βραδυκινησία Δυσκινησία Υποκινησία Σημείο οδοντωτού τροχού Δυστονία Πλαγιότονος (σύνδρομο Pisa)
Καρδιακές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Βραδυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή Κολποκοιλιακός αποκλεισμός Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
Αγγειακές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές	Υπέρταση Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Ναυτία Έμετος Διάρροια Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Μη γνωστές	Υπεριδρωσία Αλλεργική δερματίτιδα (διάχυτη)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Πτώση Κόπωση και εξασθένιση Διαταραχές του βαδίσματος Βάδισμα Parkinson

Η ακόλουθη επιπρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει παρατηρηθεί σε μια μελέτη σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson οι οποίοι έκαναν θεραπεία με διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine: διέγερση (συχνές).

Ο πίνακας 3 καταγράφει τον αριθμό και το ποσοστό των ασθενών από την ίδια μελέτη 24-εβδομάδων σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson οι οποίοι έκαναν θεραπεία με rivastigmine, με προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανakλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων.

Πίνακας 3

Προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανakλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	Rivastigmine n (%)	Εικονικό φάρμακο n (%)
Σύνολο ασθενών που μελετήθηκαν	362 (100)	179 (100)
Σύνολο ασθενών με προκαθορισμένες Α.Ε.	99 (27,3)	28 (15,6)
Τρόμος	37 (10,2)	7 (3,9)
Πτώση	21 (5,8)	11 (6,1)
Νόσος του Parkinson (επιδείνωση)	12 (3,3)	2 (1,1)
Υπερέκκριση σιέλου	5 (1,4)	0
Δυσκινησία	5 (1,4)	1 (0,6)
Παρκινσονισμός	8 (2,2)	1 (0,6)
Υποκινησία	1 (0,3)	0
Διαταραχές κίνησης	1 (0,3)	0
Βραδυκινησία	9 (2,5)	3 (1,7)
Δυστονία	3 (0,8)	1 (0,6)
Μη φυσιολογικός βηματισμός	5 (1,4)	0
Μυϊκή δυσκαμψία	1 (0,3)	0
Διαταραχή ισορροπίας	3 (0,8)	2 (1,1)
Μυοσκελετική δυσκαμψία	3 (0,8)	0
Ρίγη	1 (0,3)	0
Κινητική δυσλειτουργία	1 (0,3)	0

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας δεν συνοδεύονταν με κλινικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με rivastigmine 24 ώρες μετά την υπέρβαση της δοσολογίας.

Έχει αναφερθεί χολινεργική τοξικολογία με μουσκαρινικά συμπτώματα τα οποία παρατηρούνται με μετρίου βαθμού δηλητηριάσεις όπως μύση, έξαψη, πεπτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων του κοιλιακού άλγους, της ναυτίας, του εμέτου και της διάρροιας, της βραδυκαρδίας, του βρογχοσπασμού και των αυξημένων βρογχικών εκκρίσεων, της υπεριδρωσίας, της ακούσιας ούρησης και/ή αφόδευσης, της δακρύρροιας, της υπότασης και της υπερέκκρισης σιέλου.

Σε περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθούν νικοτινικές επιδράσεις όπως μυϊκή αδυναμία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, κρίσεις και αναπνευστική ανακοπή με πιθανή μοιραία έκβαση.

Επιπρόσθετα έχουν παρουσιαστεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος περιστατικά ζάλης, τρόμου, κεφαλαλγίας, υπνηλίας, συγχυτικής κατάστασης, υπέρτασης, παραισθήσεις και αίσθημα κακουχίας.

Διαχείριση

Δεδομένου ότι ο χρόνος ημισείας ζωής της rivastigmine στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα και η διάρκεια αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης είναι περίπου 9 ώρες, σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής υπερδοσολογίας συνιστάται να μη χορηγείται άλλη δόση της rivastigmine για τις ακόλουθες 24 ώρες. Σε υπερδοσολογία που συνοδεύεται από βαριά ναυτία και έμετο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικών. Συμπτωματική θεραπεία για άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να χορηγείται όπως απαιτείται.

Σε υπέρμετρη υπερδοσολογία μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη. Συνιστάται αρχική δόση 0,03 mg/kg θειικής ατροπίνης σε ενδοφλέβια χορήγηση, ακολουθούμενη από επόμενες δόσεις με βάση την κλινική ανταπόκριση. Η χρήση σκοπολαμίνης ως αντιδότου δεν συνιστάται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός ATC: N06DA03.

Η rivastigmine είναι ένας αναστολέας της ακετυλο-και βουτυρυλχολινεστεράσης καρβαμικού τύπου, που πιστεύεται ότι διευκολύνει τη χολινεργική νευροδιαβίβαση επιβραδύνοντας την αποικοδόμηση της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από όσους χολινεργικούς νευρώνες διατηρούν τη λειτουργικότητά τους. Έτσι, η rivastigmine ενδέχεται να έχει βελτιωτική δράση σε γνωσιακά ελλείμματα χολινεργικής μεσολάβησης στην άνοια σχετιζόμενη με τη νόσο Alzheimer και τη νόσο του Parkinson.

Η rivastigmine αλληλεπιδρά με τα ένζυμα-στόχους της σχηματίζοντας σύμπλοκο ομοιοπολικού δεσμού, με αποτέλεσμα την προσωρινή αδρανοποίηση των ενζύμων. Σε νεαρούς υγιείς ανθρώπους, μία από του στόματος δόση 3 mg μειώνει τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά περίπου 40% εντός των πρώτων 1,5 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστηριότητα του ενζύμου επανέρχεται στα αρχικά της επίπεδα περίπου 9 ώρες μετά την επίτευξη του μέγιστου ανασταλτικού αποτελέσματος. Σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer, η αναστολή της AChE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την rivastigmine ήταν δόσοεξαρτώμενη έως τα 6 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δόση που έχει δοκιμασθεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλχολινεστεράσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 14 ασθενών με Νόσο Alzheimer με αγωγή με rivastigmine ήταν όμοια με αυτή της AChE.

Κλινικές Μελέτες στην άνοια της νόσου Alzheimer

Η αποτελεσματικότητα της rivastigmine έχει καταδειχθεί με τη χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των εξαμηνιαίων θεραπευτικών περιόδων. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, μια πλήρης ολική αξιολόγηση του ασθενούς από τον ιατρό, όπου λαμβάνονται υπ' όψιν στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η PDS (Progressive Deterioration Scale, μια αξιολόγηση από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η προσωπική υγιεινή, η λήψη τροφής, το ντύσιμο, οι δουλειές του νοικοκυριού όπως τα ψώνια, η διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, καθώς και η συμμετοχή σε δραστηριότητες που σχετίζονται με την ικανότητα χειρισμού χρημάτων κ.λπ.).

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10–24.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα που αναφέρονται στους ασθενείς οι οποίοι επέδειξαν κλινικά σημαντική ανταπόκριση, όπως αυτά προέκυψαν από τις 2 μελέτες με ευπροσάρμοστη δοσολογία από τις 3 βασικές πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς για την ήπια έως μετρίως σοβαρή άνοια επί νόσου Alzheimer παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 4. Κλινικά σημαντική βελτίωση σε αυτές τις μελέτες ορίστηκε a priori ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στην ADAS-Cog, βελτίωση στην CIBIC-Plus ή τουλάχιστον 10% βελτίωση στη PDS.

Επιπρόσθετα, ένας μετέπειτα ορισμός της ανταπόκρισης παρουσιάζεται στον ίδιο πίνακα. Ο δεύτερος ορισμός της ανταπόκρισης προϋποθέτει βελτίωση σε 4 σημεία ή περισσότερα στην ADAS-Cog, καμιά επιδείνωση στην CIBIC-Plus και καμιά επιδείνωση στη PDS. Η μέση πραγματική ημερήσια δόση για αυτούς που ανταποκρίνονται στην ομάδα των 6-12 mg, σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, ήταν 9,3 mg. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την ένδειξη ποικίλλουν και άμεσες συγκρίσεις των αποτελεσμάτων για διαφορετικούς θεραπευτικούς παράγοντες δεν έχουν ισχύ.

Πίνακας 4

Μέτρο ανταπόκρισης	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση(%)			
	Πρόθεση για θεραπεία		Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης	
	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Εικονικό φάρμακο N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Εικονικό φάρμακο N=444
ADAS-Cog: βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: βελτίωση	29***	18	32***	19
PDS: βελτίωση τουλάχιστον κατά 10%	26***	17	30***	18
Βελτίωση τουλάχιστον σε 4 σημεία στη ADAS-Cog χωρίς επιδείνωση στη CIBIC-Plus και στη PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Κλινικές μελέτες στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson

Η αποτελεσματικότητα της rivastigmine στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson έχει αποδειχτεί σε μια 24-εβδομάδων πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο αρχική μελέτη και στην ανοιχτή 24-εβδομάδων φάση επέκτασης της. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10-24. Η αποτελεσματικότητα έχει αποδειχτεί με τη χρήση δύο ανεξάρτητων κλιμάκων οι οποίες αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου θεραπείας όπως φαίνεται στον Πίνακα 5 παρακάτω: το ADAS-Cog, η μέτρηση της γνωστικής λειτουργίας και η συνολική μέτρηση ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Πίνακας 5

Άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Εικονικό φάρμακο
ITT + RDO πληθυσμός	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	2,88 ¹		Δεν εφαρμόζεται	
p-value έναντι εικονικού	<0,001 ¹		0,007 ²	

Άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Εικονικό φάρμακο
φαρμάκου				
ITT - LOCF πληθυσμός	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	3,54 ¹		Δεν εφαρμόζεται	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την αρχική τιμή ADAS-Cog ως συμμεταβλητότητα. Μια θετική αλλαγή υποδεικνύει βελτίωση.

² Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές για διευκόλυνση. Η ανάλυση των κατηγορικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας van Elteren

ITT: Intention-To-Treat: Πρόθεση για θεραπεία, RDO: Retrieved Drop Outs: Ανακτηθείσες αποσύρσεις, LOCF: Last Observation Carried Forward: Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

Παρόλο που η θεραπευτική δράση αποδείχθηκε σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο φάνηκε στην υποκατηγορία ασθενών με μέτρια άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson. Ομοίως το μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς με οπτικές παραισθήσεις (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6

Άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο
	Ασθενείς με οπτικές παραισθήσεις		Ασθενείς χωρίς οπτικές παραισθήσεις	
ITT + RDO πληθυσμός	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Ασθενείς με μέτρια άνοια (MMSE 10-17)		Ασθενείς με ήπια άνοια (MMSE 18-24)	
ITT + RDO πληθυσμός	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την αρχική τιμή ADAS-Cog ως συμμεταβλητότητα. Μια θετική αλλαγή υποδεικνύει βελτίωση.

ITT: Intention-To-Treat: Πρόθεση για θεραπεία, RDO: Retrieved Drop Outs: Ανακτηθείσες αποσύρσεις

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη rivastigmine σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της άνοιας Alzheimer και άνοιας σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η rivastigmine απορροφάται ταχέως και πλήρως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας περίπου. Ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της rivastigmine με το ένζυμο-στόχο, η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας είναι αυξημένη κατά περίπου 1,5 φορά σε σύγκριση με εκείνη που αναμένεται με βάση την αύξηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ύστερα από μία δόση των 3 mg είναι περίπου $36\% \pm 13\%$. Η χορήγηση πόσιμου διαλύματος rivastigmine μαζί με το φαγητό καθυστερεί την απορρόφηση (t_{max}) κατά 74 λεπτά, ενώ μειώνει την C_{max} κατά 43% και αυξάνει την AUC κατά περίπου 9%.

Κατανομή

Η πρωτεϊνική δέσμευση της rivastigmine είναι σε ποσοστό περίπου 40%. Διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει φαινομενικό όγκο κατανομής μεταξύ 1,8 και 2,7 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς τον αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10%).

Βάσει μελετών *in vitro*, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα ακόλουθα ισοένζυμα κυτοχρωμάτων: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ή CYP2B6. Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, τα μείζονα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ελάχιστα ενέχονται στο μεταβολισμό της rivastigmine. Η ολική κάθαρση της rivastigmine από το πλάσμα ήταν περίπου 130 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,2 mg, ενώ μειώθηκε σε 70 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 2,7 mg.

Αποβολή

Στα ούρα δεν ανευρίσκεται αμετάβλητη rivastigmine. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με ^{14}C , η απέκκριση από τους νεφρούς ήταν ταχεία και ουσιαστικά πλήρης (>90%) εντός 24 ωρών. Ποσοστό χαμηλότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της rivastigmine ή του αποκαρβαμυλιωμένου μεταβολίτη της σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer.

Μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κατέδειξε ότι η χρήση νικοτίνης αυξάνει την από του στόματος κάθαρση της rivastigmine κατά 23% σε ασθενείς με νόσο Alzheimer's (n=75 καπνιστές και 549 μη καπνιστές) έπειτα από δόσεις rivastigmine από του στόματος καψακίου έως και 12 mg/ημέρα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Μολονότι η βιοδιαθεσιμότητα της rivastigmine είναι μεγαλύτερη σε ηλικιωμένους παρά σε νεαρούς υγιείς εθελοντές, μελέτες σε ασθενείς με νόσο Alzheimer ηλικίας μεταξύ 50 και 92 ετών δεν έδειξαν μεταβολή της βιοδιαθεσιμότητας με την ηλικία.

Βεβαρημένη ηπατική λειτουργία

Η C_{max} της rivastigmine ήταν περίπου 60% υψηλότερη και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσια σε άτομα με ήπια έως μέτρια επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας από ότι σε υγιή άτομα.

Βεβαρημένη νεφρική λειτουργία

Η C_{max} και η AUC της rivastigmine ήταν υπερδιπλάσιες σε άτομα με μέτρια επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με υγιή άτομα. Πάντως δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη C_{max} και στη AUC της rivastigmine σε άτομα με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, ποντικούς και σκύλους αποκάλυψαν μόνο επιδράσεις συνδεόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Δεν παρατηρήθηκε καμία τοξική δράση στο όργανο-στόχο. Στις μελέτες σε πειραματόζωα δεν επιτεύχθηκαν τα περιθώρια ασφαλείας ως προς την ανθρώπινη έκθεση, λόγω της ευαισθησίας των πειραματικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν.

Η rivastigmine δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση σε μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*, με μόνη εξαίρεση μία δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, σε δόση 10⁴ φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική. Ο κύριος μεταβολίτης NAP226-90 δεν παρουσίασε επίσης δυναμικό γονιδοτοξικότητας.

Δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σε μελέτες που έγιναν σε ποντικούς και επίμυες με τη μέγιστη ανεκτή δόση, παρόλο που η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν χαμηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο. Όταν έγινε κανονικοποίηση ως προς την επιφάνεια σώματος, η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν περίπου ισοδύναμη προς τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο, που είναι 12 mg/ημέρα. Πάντως, σε σύγκριση με τη μέγιστη δόση στον άνθρωπο, εκείνη που επιτεύχθηκε στα πειραματόζωα ήταν περίπου εξαπλάσια.

Στα πειραματόζωα, η rivastigmine διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς επίμυες και κονίκλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine. Σε από του στόματος μελέτες με αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της rivastigmine στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων είτε στη μητρική γενεά είτε στους απογόνους της.

Σε μια μελέτη με κονίκλους ταυτοποιήθηκε η δυνητικότητα ενός ήπιου ερεθισμού στα μάτια/βλεννογόνους της rivastigmine.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Βενζοϊκό νάτριο (E 211)
- Κιτρικό οξύ
- Κιτρικό νάτριο
- Κίτρινο κινολίνης WS χρωστική (E104)
- Καθαρό νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 1 μηνός από το άνοιγμα της φιάλης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Να φυλάσσεται σε όρθια θέση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πορτοκαλόχρουν φιαλίδιο από γυαλί τύπου III, με καπάκι ασφαλείας, σταγονόμετρο και αυτοευθυγραμμιζόμενο πόμα. Φιαλίδιο των 50 ml ή των 120 ml. Το πόσιμο διάλυμα συσκευάζεται μαζί με μία δοσιμετρική σύριγγα μέσα σε πλαστικό κυλινδρικό περιέκτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ποσότητα του διαλύματος που έχει ορισθεί από τον γιατρό θα πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο με τη βοήθεια της δοσιμετρικής σύριγγας που παρέχεται μαζί.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11/12/2009
Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 11/07/2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Σκληρά καψάκια με ζελατίνη

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Γερμανία

Πόσιμο διάλυμα

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Γερμανία

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Ισπανία

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 1,5 mg rivastigmine (ως όξινο τρυγικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

56 σκληρά καψάκια

112 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να κόβονται ή να ανοίγονται. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 3 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 3 mg rivastigmine (ως όξινο τρυγικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

56 σκληρά καψάκια

112 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να κόβονται ή να ανοίγονται. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 3 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 4,5 mg rivastigmine (ως όξινο τρυγικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

56 σκληρά καψάκια

112 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να κόβονται ή να ανοίγονται. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 6 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 6 mg rivastigmine (ως όξινο τρυγικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

56 σκληρά καψάκια

112 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να κόβονται ή να ανοίγονται. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ALU/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 6 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα

rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 2 mg rivastigmine (ως όξινο τρυγικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζοϊκό νάτριο (E 211). Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

50 ml πόσιμο διάλυμα

120 ml πόσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα: 1 μήνας

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.
Να φυλάσσεται σε όρθια θέση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Μόνο για το κουτί:
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Μόνο για το κουτί:

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Μόνο για το κουτί:

PC

SN

NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg σκληρά καψάκια

Rivastigmine HEXAL 3 mg σκληρά καψάκια

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg σκληρά καψάκια

Rivastigmine HEXAL 6 mg σκληρά καψάκια

rivastigmine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rivastigmine HEXAL και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rivastigmine HEXAL
3. Πώς να πάρετε το Rivastigmine HEXAL
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rivastigmine HEXAL
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rivastigmine HEXAL και ποια είναι η χρήση του

Το δραστικό συστατικό του Rivastigmine HEXAL είναι η rivastigmine.

Η Rivastigmine ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται αναστολείς της χολινεστεράσης. Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer ή με άνοια λόγω της νόσου του Parkinson, ορισμένα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου νεκρώνονται, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδα της νευροδιαβιβαστικής ουσίας ακετυλοχολίνης (μια ουσία που επιτρέπει την επικοινωνία των εγκεφαλικών κυττάρων μεταξύ τους). Η δράση της Rivastigmine συνίσταται στην αναστολή των ενζύμων που προκαλούν διάσπαση της ακετυλοχολίνης: ακετυλοχολινεστεράση και βουτυρυλοχολινεστεράση. Με την αναστολή αυτών των ενζύμων, το Rivastigmine HEXAL καθιστά δυνατή την αύξηση των επιπέδων ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο, συμβάλλοντας στον περιορισμό των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer και της άνοιας που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson.

Το Rivastigmine HEXAL χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer σε ενήλικες ασθενείς, μιας προοδευτικά επιδεινούμενης εγκεφαλικής διαταραχής, που επηρεάζει σταδιακά τη μνήμη, τη διανοητική ικανότητα και τη συμπεριφορά. Τα καψάκια και το πόσιμο διάλυμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη θεραπεία άνοιας σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Parkinson.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rivastigmine HEXAL

Μην πάρετε το Rivastigmine HEXAL

- σε περίπτωση αλλεργίας στη rivastigmine (το δραστικό συστατικό του Rivastigmine HEXAL) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είχατε στο παρελθόν δερματική αντίδραση που υποδήλωνε αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με rivastigmine.

Εάν αυτό ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας και μην πάρετε το Rivastigmine HEXAL.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Rivastigmine HEXAL

- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ μια καρδιακή πάθηση, όπως ακανόνιστους ή αργούς καρδιακούς παλμούς, παράταση του διαστήματος QTc, οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QTc, πολύμορφη ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) ή χαμηλό επίπεδο καλίου ή μαγνησίου στο αίμα.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ ενεργό έλκος στομάχου.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ δυσκολίες στην ούρηση.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ επιληπτικούς σπασμούς.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ άσθμα ή σοβαρή πάθηση του αναπνευστικού.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ διαταραγμένη ηπατική λειτουργία.
- Εάν υποφέρετε από τρέμουλο.
- Εάν έχετε χαμηλό βάρος σώματος.
- Εάν αντιμετωπίζετε γαστρεντερικές αντιδράσεις όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος) και διάρροια. Μπορεί να παρουσιαστεί αφυδάτωση (απώλεια πολλών υγρών) εάν παραταθεί ο έμετος και η διάρροια.

Εάν κάποιο από τα πιο πάνω ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί πιο στενά για όσο διάστημα θα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν δεν πήρατε το Rivastigmine HEXAL για περισσότερες από τρεις ημέρες, μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Rivastigmine HEXAL στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer.

Άλλα φάρμακα και Rivastigmine HEXAL

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Rivastigmine HEXAL δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν παρόμοια δράση με το Rivastigmine HEXAL. Το Rivastigmine HEXAL ενδέχεται να παρεμβαίνει στα αντιχολινεργικά φάρμακα (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των σπασμών ή των κολικοειδών αλγών του στομάχου, για την θεραπεία της νόσου του Parkinson ή για πρόληψη της ναυτίας των ταξιδιωτών).

Το Rivastigmine Hexal δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με μετοκλοπραμίδη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να ανακουφίσει ή να παρεμποδίσει ναυτία και έμετο). Η λήψη αυτών των δύο φαρμάκων μαζί ενδέχεται να προκαλέσει προβλήματα όπως δυσκαμψία στα άκρα και τρόμο στα χέρια.

Αν πρόκειται να κάνετε εγχείρηση ενώ παίρνετε Rivastigmine HEXAL, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί αναισθησία γιατί το Rivastigmine HEXAL μπορεί να επιδεινώσει τα αποτελέσματα μερικών μυοχαλαρωτικών κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Επιδεικνύετε προσοχή κατά τη λήψη του Rivastigmine HEXAL μαζί με βήτα αναστολείς (φάρμακα όπως η ατενολόλη που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, της στηθάγχης και άλλων καρδιακών προβλημάτων). Η λήψη και των δύο φαρμάκων μαζί θα μπορούσε να προκαλέσει προβλήματα όπως η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βραδυκαρδία) που οδηγεί σε λιποθυμία ή απώλεια συνείδησης.

Επιδεικνύετε προσοχή κατά τη λήψη του Rivastigmine HEXAL μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό σας ρυθμό ή το ηλεκτρικό σύστημα της καρδιάς σας (παράταση του

διαστήματος QT).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος, τα οφέλη από τη χρήση του Rivastigmine HEXAL πρέπει να αξιολογηθούν σε σχέση με τις πιθανές συνέπειες στο αγέννητο παιδί σας. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του Rivastigmine HEXAL κατά την κύηση, εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rivastigmine HEXAL.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν η πάθηση σας, σας επιτρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα με ασφάλεια. Το Rivastigmine HEXAL μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία κυρίως στο ξεκίνημα της αγωγής ή όταν αυξάνεται η δόση. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή υπνηλία, μην οδηγήσετε, χειριστείτε μηχανήματα ή κάνετε οποιαδήποτε άλλη δραστηριότητα η οποία απαιτεί την προσοχή σας.

3. Πώς να πάρετε το Rivastigmine HEXAL

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς να ξεκινήσετε τη θεραπεία

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει τη δόση Rivastigmine HEXAL που θα πάρετε.

- Η θεραπεία ξεκινάει συνήθως με μια χαμηλή δόση.
- Ο γιατρός σας θα αυξήσει σταδιακά τη δόση σας ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στην αγωγή.
- Η υψηλότερη δόση που μπορεί να δοθεί είναι 6 mg δύο φορές την ημέρα.

Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά εάν το φάρμακο είναι αποτελεσματικό για εσάς. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί επίσης το βάρος σας όσο παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν δεν πήρατε το Rivastigmine HEXAL για περισσότερες από τρεις ημέρες, μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Λήψη του φαρμάκου

- Ενημερώστε το άτομο που σας φροντίζει ότι παίρνετε Rivastigmine HEXAL.
- Για να ωφεληθείτε πρέπει να παίρνετε το φάρμακό σας κάθε μέρα.
- Λαμβάνετε το Rivastigmine HEXAL δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ, με το φαγητό.
- Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με ένα υγρό.
- Μην ανοίγετε ή διασπάτε τα καψάκια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rivastigmine HEXAL από την κανονική

Αν κατά λάθος πήρατε μεγαλύτερη δόση από αυτή που έπρεπε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Μπορεί να απαιτηθεί ιατρική φροντίδα. Σε μερικούς ανθρώπους που κατά λάθος πήραν πολύ μεγάλη ποσότητα Rivastigmine HEXAL παρατηρήθηκε αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια, υψηλή αρτηριακή πίεση και παραισθήσεις. Πιθανόν επίσης να παρουσιαστεί αργός καρδιακός παλμός και λιποθυμία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rivastigmine HEXAL

Αν ξεχάσατε να πάρετε μια δόση, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση Rivastigmine HEXAL στη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενδεχομένως να εμφανίσετε παρενέργειες πιο συχνά όταν ξεκινάτε το φάρμακο ή όταν η δόση αυξηθεί. Συνήθως, οι παρενέργειες θα εξασθενίσουν σταδιακά καθώς ο οργανισμός σας θα συνηθίζει στο φάρμακο.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Ζάλη
- Απώλεια όρεξης
- Προβλήματα στο στομάχι όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετος), διάρροια

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Άγχος
- Εφίδρωση
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα καύσου
- Απώλεια βάρους
- Πόνος στο στομάχι
- Αίσθημα ανησυχίας
- Αίσθηση κούρασης ή αδυναμίας
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- Τρέμουλο ή αίσθημα σύγχυσης
- Μειωμένη όρεξη
- Εφιάλτες

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Κατάθλιψη
- Δυσκολία στον ύπνο
- Λιποθυμία ή τυχαία πτώση
- Μεταβολές στο πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Πόνος στο στήθος
- Εξάνθημα, φαγούρα
- Κρίσεις (σπασμοί)
- Έλκη στο στομάχι ή στο έντερο σας

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10000 άτομα)

- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- Προβλήματα με τον καρδιακό ρυθμό όπως γρήγορος ή αργός καρδιακός ρυθμός
- Αιμορραγία στο έντερο – εμφανίζεται ως αίμα στα κόπρανα ή στον έμετο
- Φλεγμονή του παγκρέατος – τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν δριμύ πόνο στο ανώτερο μέρος του στομάχου, συχνά με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετο)
- Επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson ή εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων – όπως μυϊκή ακαμψία, δυσκολία στην εκτέλεση κινήσεων

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)

- Έντονη αδιαθεσία (έμετος) που μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη του σωλήνα που ενώνει το στόμα σας με το στομάχι σας (οισοφάγος)
- Αφυδάτωση (απώλεια πολλών υγρών)

- Ηπατικές διαταραχές (κίτρινο δέρμα, κιτρίνισμα του λευκού των ματιών, μη φυσιολογικό σκούρο χρώμα ούρων ή ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κόπωση και απώλεια όρεξης)
- Επιθετικότητα, αίσθημα νευρικότητας
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Σύνδρομο Pisa (μια πάθηση που περιλαμβάνει ακούσια μυϊκή σύσπαση με μη φυσιολογική κάμψη του σώματος και της κεφαλής προς τη μία πλευρά)

Ασθενείς με άνοια και νόσο του Parkinson

Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιο συχνά. Εμφανίζουν επίσης μερικές επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Τρέμουλο
- Λιποθυμία
- Τυχαία πτώση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Άγχος
- Ανησυχία
- Αργός και γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- Δυσκολία στον ύπνο
- Πάρα πολύ σάλιο και αφυδάτωση
- Ασυνήθιστα αργές ή κινήσεις που δεν μπορείτε να ελέγξετε
- Επιδείνωση της νόσου του Parkinson ή εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων – όπως μυϊκή ακαμψία, δυσκολία στην εκτέλεση κινήσεων και μυϊκή αδυναμία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός και περιορισμένος έλεγχος κινήσεων

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τα διαδερμικά έμπλαστρα και οι οποίες μπορεί να παρατηρηθούν με τα σκληρά καψάκια:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Πυρετός
- Σοβαρή σύγχυση
- Ακράτεια ούρων (αδυναμία κατακράτησης επαρκούς ποσότητας ούρων)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Υπερκινητικότητα (υψηλά επίπεδα δραστηριότητας, ανησυχία)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)

- Αλλεργική αντίδραση στα σημεία στα οποία χρησιμοποιήθηκε το έμπλαστρο, όπως φουσκάλες ή φλεγμονή του δέρματος

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας γιατί πιθανόν να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rivastigmine HEXAL

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Rivastigmine HEXAL μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη, στην επισήμανση της φιάλης και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rivastigmine HEXAL

- Η δραστική ουσία είναι rivastigmine.
- Τα άλλα συστατικά είναι: υδρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, ζελατίνη, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου, διοξείδιο του τιτανίου και κόμμεα λάκκας.

Κάθε Rivastigmine HEXAL 1,5 mg καψάκιο περιέχει 1,5 mg rivastigmine.

Κάθε Rivastigmine HEXAL 3 mg καψάκιο περιέχει 3 mg rivastigmine.

Κάθε Rivastigmine HEXAL 4,5 mg καψάκιο περιέχει 4,5 mg rivastigmine.

Κάθε Rivastigmine HEXAL 6 mg καψάκιο περιέχει 6 mg rivastigmine.

Εμφάνιση του Rivastigmine HEXAL και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Σκληρά καψάκια Rivastigmine HEXAL 1,5 mg, τα οποία περιέχουν σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή, έχουν κίτρινο κάλυμμα και κίτρινο σώμα, το οποίο φέρει κόκκινη εκτύπωση “RIV 1,5 mg”.
- Σκληρά καψάκια Rivastigmine HEXAL 3 mg, τα οποία περιέχουν σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή, έχουν πορτοκαλί κάλυμμα και πορτοκαλί σώμα, το οποίο φέρει κόκκινη εκτύπωση “RIV3 mg”.
- Σκληρά καψάκια Rivastigmine HEXAL 4,5 mg, τα οποία περιέχουν σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή, έχουν κόκκινο κάλυμμα και κόκκινο σώμα, το οποίο φέρει άσπρη εκτύπωση “RIV 4,5 mg”.
- Σκληρά καψάκια Rivastigmine HEXAL 6 mg, τα οποία περιέχουν σκόνη υπόλευκη ελαφρώς κιτρινωπή, έχουν κόκκινο κάλυμμα και πορτοκαλί σώμα, το οποίο φέρει κόκκινη εκτύπωση “RIV 6 mg”.

Είναι συσκευασμένα σε κυψέλες, διαθέσιμες σε τρία διαφορετικά μεγέθη συσκευασίας (28, 56 ή 112 καψάκια), αλλά πιθανά να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

HEXAL AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Γερμανία

Παρασκευαστής

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona,
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Österreich

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: + 43 (0)1 486 96 22

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 5628033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτζ 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020

E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα rivastigmine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rivastigmine HEXAL και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rivastigmine HEXAL
3. Πώς να πάρετε το Rivastigmine HEXAL
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rivastigmine HEXAL
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rivastigmine HEXAL και ποια είναι η χρήση του

Το δραστικό συστατικό του Rivastigmine HEXAL είναι η rivastigmine.

Η Rivastigmine ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται αναστολείς της χολινεστεράσης. Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer ή με άνοια λόγω της νόσου του Parkinson, ορισμένα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου νεκρώνονται, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδα της νευροδιαβιβαστικής ουσίας ακετυλοχολίνης (μια ουσία που επιτρέπει την επικοινωνία των εγκεφαλικών κυττάρων μεταξύ τους). Η δράση της Rivastigmine συνίσταται στην αναστολή των ενζύμων που προκαλούν διάσπαση της ακετυλοχολίνης: ακετυλοχολινεστεράση και βουτυρυλοχολινεστεράση. Με την αναστολή αυτών των ενζύμων, το Rivastigmine HEXAL καθιστά δυνατή την αύξηση των επιπέδων ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο, συμβάλλοντας στον περιορισμό των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer και της άνοιας που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson.

Το Rivastigmine HEXAL χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer σε ενήλικες ασθενείς, μιας προοδευτικά επιδεινούμενης εγκεφαλικής διαταραχής, που επηρεάζει σταδιακά τη μνήμη, τη διανοητική ικανότητα και τη συμπεριφορά. Τα καψάκια και το πόσιμο διάλυμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη θεραπεία άνοιας σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Parkinson.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rivastigmine HEXAL

Μην πάρετε το Rivastigmine HEXAL

- σε περίπτωση αλλεργίας στη rivastigmine (το δραστικό συστατικό του Rivastigmine HEXAL) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είχατε στο παρελθόν δερματική αντίδραση που υποδήλωνε αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με rivastigmine.

Εάν αυτό ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας και μην πάρετε το Rivastigmine HEXAL.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Rivastigmine HEXAL

- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ μια καρδιακή πάθηση, όπως ακανόνιστους ή αργούς καρδιακούς παλμούς, παράταση του διαστήματος QTc, οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QTc, πολύμορφη ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) ή χαμηλό επίπεδο καλίου ή μαγνησίου στο αίμα.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ ενεργό έλκος στομάχου.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ δυσκολίες στην ούρηση.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ επιληπτικούς σπασμούς.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ άσθμα ή σοβαρή πάθηση του αναπνευστικού.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ διαταραγμένη ηπατική λειτουργία.
- Εάν υποφέρετε από τρέμουλο.
- Εάν έχετε χαμηλό βάρος σώματος.
- Εάν αντιμετωπίζετε γαστρεντερικές αντιδράσεις όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος) και διάρροια. Μπορεί να παρουσιαστεί αφυδάτωση (απώλεια πολλών υγρών) εάν παραταθεί ο έμετος και η διάρροια.

Εάν κάποιο από τα πιο πάνω ισχύει για εσάς, ο ιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί πιο στενά για όσο διάστημα θα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν δεν πήρατε το Rivastigmine HEXAL για περισσότερες από τρεις ημέρες, μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Rivastigmine HEXAL στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer.

Άλλα φάρμακα και Rivastigmine HEXAL

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Rivastigmine HEXAL δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν παρόμοια δράση με το Rivastigmine HEXAL. Το Rivastigmine HEXAL ενδέχεται να παρεμβαίνει στα αντιχολινεργικά φάρμακα (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των σπασμών ή των κολικοειδών αλγών του στομάχου, για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson ή για πρόληψη της ναυτίας των ταξιδιωτών).

Το Rivastigmine Hexal δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με μετοκλοπραμίδη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να ανακουφίσει ή να παρεμποδίσει ναυτία και έμετο). Η λήψη αυτών των δύο φαρμάκων μαζί ενδέχεται να προκαλέσει προβλήματα όπως δυσκαμψία στα άκρα και τρόμο στα χέρια.

Αν πρόκειται να κάνετε εγχείρηση ενώ παίρνετε Rivastigmine HEXAL, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί αναισθησία γιατί το Rivastigmine HEXAL μπορεί να επιδεινώσει τα αποτελέσματα μερικών μυοχαλαρωτικών κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Επιδεικνύετε προσοχή κατά τη λήψη του Rivastigmine HEXAL μαζί με βήτα αναστολείς (φάρμακα όπως η ατενολόλη που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, της στηθάγχης και άλλων καρδιακών προβλημάτων). Η λήψη και των δύο φαρμάκων μαζί θα μπορούσε να προκαλέσει προβλήματα όπως η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βραδυκαρδία) που οδηγεί σε λιποθυμία ή απώλεια συνείδησης.

Επιδεικνύετε προσοχή κατά τη λήψη του Rivastigmine HEXAL μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό σας ρυθμό ή το ηλεκτρικό σύστημα της καρδιάς σας (παράταση του διαστήματος QT).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος, τα οφέλη από τη χρήση του Rivastigmine HEXAL πρέπει να αξιολογηθούν σε σχέση με τις πιθανές συνέπειες στο αγέννητο παιδί σας.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του Rivastigmine HEXAL κατά την κύηση, εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rivastigmine HEXAL.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν η πάθηση σας, σας επιτρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα με ασφάλεια. Το Rivastigmine HEXAL μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία κυρίως στο ξεκίνημα της αγωγής ή όταν αυξάνεται η δόση. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή υπνηλία, μην οδηγήσετε, χειριστείτε μηχανήματα ή κάνετε οποιαδήποτε άλλη δραστηριότητα η οποία απαιτεί την προσοχή σας.

Το Rivastigmine HEXAL περιέχει βενζοϊκό άλας και νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Rivastigmine HEXAL

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς να ξεκινήσετε τη θεραπεία

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει τη δόση Rivastigmine HEXAL που θα πάρετε.

- Η θεραπεία ξεκινάει συνήθως με μια χαμηλή δόση.
- Ο γιατρός σας θα αυξήσει σταδιακά τη δόση σας ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στην αγωγή.
- Η υψηλότερη δόση που μπορεί να δοθεί είναι 6 mg (που αντιστοιχούν σε 3 ml) δύο φορές την ημέρα.

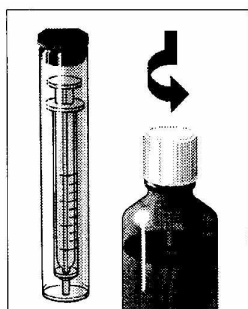
Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά εάν το φάρμακο λειτουργεί για εσάς. Ο γιατρός σας θα ελέγχει επίσης το βάρος σας κατά τη διάρκεια που θα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν δεν πήρατε το Rivastigmine HEXAL για περισσότερες από τρεις ημέρες, μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

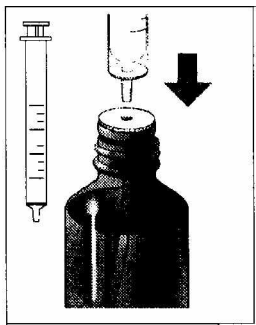
Λήψη του φαρμάκου

- Ενημερώστε το άτομο που σας φροντίζει ότι παίρνετε Rivastigmine HEXAL.
- Για να ωφεληθείτε πρέπει να παίρνετε το φάρμακό σας κάθε μέρα.
- Λαμβάνετε το Rivastigmine HEXAL δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ, με το φαγητό.

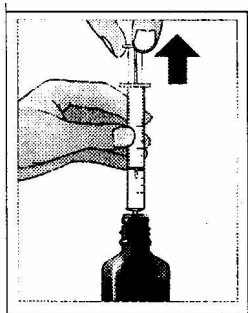
Πώς να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο



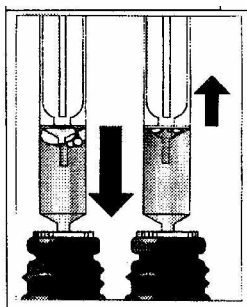
1. Προετοιμασία της φιάλης και της σύριγγας
 - Αφαιρέστε τη σύριγγα από το προστατευτικό της περίβλημα.
 - Πιέστε προς τα κάτω και στρίψτε το πώμα ασφαλείας για παιδιά για να ανοίξετε τη φιάλη.



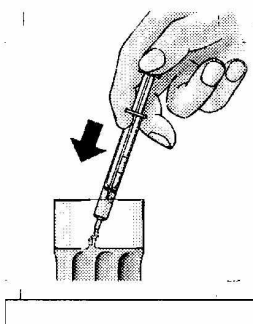
2. Τοποθέτηση της σύριγγας στη φιάλη
 - Σπρώξτε το ρύγχος της σύριγγας στο άνοιγμα του άσπρου πώματος της φιάλης.



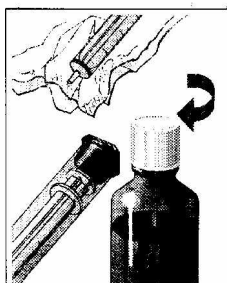
3. Πλήρωση της σύριγγας
 - Τραβήξτε το έμβολο προς τα επάνω μέχρι να φθάσει στο σωστό σημείο της δόσης που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.



4. Αφαίρεση φυσαλίδων
 - Πιέστε κάτω και τραβήξτε επάνω το έμβολο μερικές φορές για να αφαιρέσετε κάποιες μεγάλες φυσαλίδες.
 - Μερικές πολύ μικρές φυσαλίδες δεν είναι σημαντικές και δεν θα επηρεάσουν τη δόση σας σε καμία περίπτωση.
 - Ελέγξτε ότι η δόση σας είναι ακόμη η ορθή.
 - Ακολουθώντας, αφαιρέστε τη σύριγγα από τη φιάλη.



5. Χορήγηση του φαρμάκου
 - Καταπιείτε απευθείας το φάρμακό σας από τη σύριγγα.
 - Μπορείτε επίσης να αναμειξείτε το φάρμακό σας με νερό σε ένα μικρό ποτήρι. Ανακινήστε το και πιείτε όλο το περιεχόμενο.



6. Μετά τη χρήση της σύριγγας
 - Σκουπίστε το εξωτερικό της σύριγγας με ένα καθαρό ύφασμα.
 - Ακολουθώντας, τοποθετήστε ξανά τη σύριγγα στο προστατευτικό της περιβλήμα.
 - Τοποθετήστε το πώμα ασφαλείας για παιδιά πίσω στη φιάλη και κλείστε την.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rivastigmine HEXAL από την κανονική

Αν κατά λάθος πήρατε μεγαλύτερη δόση από αυτή που έπρεπε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Μπορεί να απαιτηθεί ιατρική φροντίδα. Σε μερικούς ανθρώπους που κατά λάθος πήραν πολύ μεγάλη ποσότητα Rivastigmine HEXAL παρατηρήθηκε αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια, υψηλή αρτηριακή πίεση και παραισθήσεις. Πιθανόν επίσης να παρουσιαστεί αργός καρδιακός παλμός και λιποθυμία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rivastigmine HEXAL

Αν ξεχάσατε να πάρετε μια δόση, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση Rivastigmine HEXAL στη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενδεχομένως να εμφανίσετε παρενέργειες πιο συχνά όταν ξεκινάτε το φάρμακο ή όταν η δόση αυξηθεί. Συνήθως, οι παρενέργειες θα εξασθενίσουν σταδιακά καθώς ο οργανισμός σας θα συνηθίζει στο φάρμακο.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα ζάλης
- Απώλεια όρεξης
- Προβλήματα στο στομάχι όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετος), διάρροια

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Άγχος
- Εφίδρωση
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα καύσου
- Απώλεια βάρους
- Πόνος στο στομάχι
- Αίσθημα ανησυχίας
- Αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- Τρέμουλο ή αίσθημα σύγχυσης
- Μειωμένη όρεξη
- Εφιάλτες

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Κατάθλιψη
- Δυσκολία στον ύπνο
- Λιποθυμία ή τυχαία πτώση
- Μεταβολές στο πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Πόνος στο στήθος
- Εξάνθημα, φαγούρα
- Κρίσεις (σπασμοί)
- Έλκη στο στομάχι ή στο έντερο σας

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10000 άτομα)

- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- Προβλήματα με τον καρδιακό ρυθμό όπως γρήγορος ή αργός καρδιακός ρυθμός
- Αιμορραγία στο έντερο – εμφανίζεται ως αίμα στα κόπρανα ή στον έμετο
- Φλεγμονή του παγκρέατος – τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν δριμύ πόνο στο ανώτερο μέρος του στομάχου, συχνά με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετο)
- Επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson ή εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων – όπως μυϊκή ακαμψία, δυσκολία στην εκτέλεση κινήσεων

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)

- Έντονη αδιαθεσία (έμετος) που μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη του σωλήνα που ενώνει το στομάχι με το στομάχι σας (οισοφάγος)
- Αφυδάτωση (απώλεια πολλών υγρών)
- Ηπατικές διαταραχές (κίτρινο δέρμα, κιτρίνισμα του λευκού των ματιών, μη φυσιολογικό σκούρο χρώμα ούρων ή ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κόπωση και απώλεια όρεξης)
- Επιθετικότητα, αίσθημα νευρικότητας
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Σύνδρομο Pisa (μια πάθηση που περιλαμβάνει ακούσια μυϊκή σύσπαση με μη φυσιολογική κάμψη του σώματος και της κεφαλής προς τη μία πλευρά)

Ασθενείς με άνοια και νόσο του Parkinson

Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιο συχνά. Εμφανίζουν επίσης μερικές επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Τρέμουλο
- Λιποθυμία
- Τυχαία πτώση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Άγχος
- Ανησυχία
- Αργός και γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- Δυσκολία στον ύπνο
- Πάρα πολύ σάλιο και αφυδάτωση
- Ασυνήθιστα αργές ή ανεξέλεγκτες κινήσεις
- Επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson ή εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων – όπως μυϊκή ακαμψία, δυσκολία στην εκτέλεση κινήσεων και μυϊκή αδυναμία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός και περιορισμένος έλεγχος κινήσεων

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τα διαδερμικά έμπλαστρα και οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν και με το πόσιμο διάλυμα:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Πυρετός
- Σοβαρή σύγχυση
- Ακράτεια ούρων (αδυναμία κατακράτησης επαρκούς ποσότητας ούρων)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Υπερκινητικότητα (υψηλά επίπεδα δραστηριότητας, ανησυχία)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)

- Αλλεργική αντίδραση στα σημεία στα οποία χρησιμοποιήθηκε το έμπλαστρο, όπως φουσκάλες ή φλεγμονή του δέρματος

Εάν παρουσιάσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας γιατί πιθανόν να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rivastigmine HEXAL

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Rivastigmine HEXAL μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Να φυλάσσεται σε όρθια θέση.

Να χρησιμοποιείτε το Rivastigmine HEXAL πόσιμο διάλυμα εντός 1 μηνός από το άνοιγμα της φιάλης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rivastigmine HEXAL

- Η δραστική ουσία είναι rivastigmine. Κάθε ml περιέχει rivastigmine με τη μορφή του όξινου τρυγικού άλατος που αντιστοιχεί σε 2 mg βάσης rivastigmine.
- Τα άλλα συστατικά είναι: νάτριο βενζοϊκό, κιτρικό οξύ, νάτριο κιτρικό, κίτρινο κινολίνης χρωστική WS (E104) και καθαρό νερό. Βλ. παράγραφο 2 «Το Rivastigmine HEXAL περιέχει βενζοϊκό άλας και νάτριο»

Εμφάνιση του Rivastigmine HEXAL και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rivastigmine HEXAL πόσιμο διάλυμα παρέχεται με τη μορφή διαυγούς διαλύματος κίτρινου χρώματος (2 mg/ml βάση), το οποίο περιέχεται σε φαιοκίτρινο γυάλινο φιαλίδιο των 50 ml ή 120 ml, με καπάκι ασφαλείας, επένδυση από αφρώδες ελαστικό, σταγονόμετρο και αυτοεθυγραμμιζόμενο πώμα. Το πόσιμο διάλυμα συσκευάζεται μαζί με τη δοσιμετρική σύριγγα μέσα σε πλαστικό κυλινδρικό περιέκτη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Γερμανία

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Ισπανία

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Eesti**Österreich**

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 56,
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτς 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: +43 (0)1 480 56 03

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού
Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την ριβαστιγμίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι υφίσταται αιτιολογική σχέση μεταξύ της ριβαστιγμίνης και του πλαγιότονου στα οποία αναφέρεται είτε θετική παύση πρόκλησης ή/και επαναπρόκληση, συμπεριλαμβανομένης μιας σχέσης δόσης-επίδρασης σε ορισμένες περιπτώσεις και υπό το πρίσμα μιας πιθανής επίδρασης κατηγορίας, συνιστάται η τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν ριβαστιγμίνη ανάλογα, ώστε να συμπεριληφθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια «πλαγιότονος» που είναι επίσης γνωστή ως σύνδρομο Pisa.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ριβαστιγμίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ριβαστιγμίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.