

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Λευκό κάλυμμα που φέρει την εκτύπωση “R” και λευκό σώμα που φέρει την εκτύπωση “1.5”

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 την 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 εφ' όσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από αυτόν.

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, εφ' όσον 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, εφ' όσον 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 αρκετές μέρες η επανέναρξη 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 σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά:

Η rivastigmine δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με

- υπερευαισθησία στην δραστική ουσία, άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του προϊόντος,

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 αρκετές 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).

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 τρόμο, σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson). Πιθανά με την 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 εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα αφυδάτωσης από παρατεταμένο έμετο ή διάρροια μπορούν να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές συνέπειες.

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 την 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 φλεβοκόμβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός.) (βλ. παράγραφο 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 αναστολείς 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 την 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 εξωπυραμιδικά 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, το Rivastigmine Teva μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών και απαιτείται στενή παρακολούθηση.

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

4.5 Άλληλεπιδράσεις 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, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. Σε επίμυες και κονίκλους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα. 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.

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.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. 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 ελάχιστη έως μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανών ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine από τον θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (38 %) και του έμετου (23 %), ιδιαίτερα κατά την 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.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1 σύμφωνα με την MedDRA κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: 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).

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ σπάνιες	Λοιμώξεις του ουροποιητικού
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία
Μη γνωστές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Ανησυχία
Συχνές	Σύγχυση
Συχνές	Άγχος
Όχι συχνές	Αϋπνία
Όχι συχνές	Κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες	Παραισθήσεις
Μη γνωστές	Επιθετικότητα, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ζάλη
Συχνές	Πονοκέφαλος
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Τρόμος
Όχι συχνές	Συγκοπή
Σπάνιες	Επιληπτική κρίση
Πολύ σπάνιες	Εξωπυραμидικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson)
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Στηθάγχη
Πολύ σπάνιες	Καρδιακή αρρυθμία (π.χ. βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία)
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Πολύ συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία

Σπάνιες	Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος
Πολύ σπάνιες	Γαστρεντερική αιμορραγία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Μη γνωστές	Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Σπάνιες	Εξάνθημα
Μη γνωστές	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και αδυναμία
Συχνές	Κακουχία
Όχι συχνές	Πτώση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Απώλεια βάρους

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

Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Ανορεξία
Συχνές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Αϋπνία
Συχνές	Άγχος
Συχνές	Ανησυχία
Μη γνωστές	Επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Τρόμος
Συχνές	Ζάλη
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Πονοκέφαλος

Συχνές	Επιδείνωση της νόσου του Parkinson
Συχνές	Βραδυκινησία
Συχνές	Δυσκινησία
Όχι συχνές	Δυστονία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Βραδυκαρδία
Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή
Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία
Συχνές	Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Μυϊκή ακαμψία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και εξασθένιση
Συχνές	Βάδισμα μη φυσιολογικό

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, με προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων.

Πίνακας 3

Προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν 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
Δυσκίνησία	5 (1,4)	1 (0,6)
Παρκινσονισμός	8 (2,2)	1 (0,6)
Υποκίνησία	1 (0,3)	0
Διαταραχές κίνησης	1 (0,3)	0
Βραδυκίνησία	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

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. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά ήταν μεταξύ άλλων ναυτία, έμετος και διάρροια, υπέρταση ή παραισθήσεις. Λόγω του γνωστού πνευμονογαστρικού νευρικού αποτελέσματος των αναστολέων της χολινεστεράσης στον καρδιακό παλμό, μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία και/ή συγκοπτική κρίση. Σε μία περίπτωση σημειώθηκε κατάποση 46 mg. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση, ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών.

Θεραπεία

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 μην 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: 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 γνωστικά ελλείμματα χολινεργικής μεσολάβησης στην άνοια σχετιζόμενη με τη νόσο Alzheimer και τη νόσο του Parkinson.

Η rivastigmine αλληλεπιδρά με τα ένζυμα-στόχους της σχηματίζοντας σύμπλοκα 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 την χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των εξαμηνιαίων θεραπευτικών περιόδων. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η CIBIC-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 (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.λ.π.).

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

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα που αναφέρονται στους ασθενείς οι οποίοι επέδειξαν κλινικώς 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

	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση(%)			
	Πρόθεση για θεραπεία		Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης	
Μέτρο ανταπόκρισης	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Placebo 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 επέκτασής της. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10–24. Η αποτελεσματικότητα έχει αποδειχτεί με την χρήση δύο ανεξάρτητων κλιμάκων οι οποίες αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά την 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		n/a	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0,001 ¹		0,007 ²	
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: Retreived 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: Retreived Drop Outs: Ανακτηθείσες αποσύρσεις

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 %±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.

Μεταβολισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10 %). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και *in vitro*, 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.

Απέκκριση

Στα ούρα δεν ανευρίσκεται αμετάβλητη rivastigmine. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με ¹⁴C, 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.

Ηλικιωμένα άτομα

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.

Άτομα με 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.

Άτομα με 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 συνδεδεμένες 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.

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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ζελατίνη
Μελάνι που χρησιμοποιείται για την εκτύπωση - Black S-1-17822/S-1-17823:
Κόμμεα λάκκας 45%
Σιδήρου οξείδιο μέλαν
Αμμωνίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Περιέκτης δισκίων από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο και εσωτερική σφράγιση: 250 καψάκια
- 28, 56 ή 112 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διαφανείς κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο
- 50 x 1 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/Αλουμίνιο

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/001

EU/1/09/513/002

EU/1/09/513/003

EU/1/09/513/004

EU/1/09/513/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17/04/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate ισοδύναμη με 3 mg rivastigmine.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Κάλυμμα χρώματος εκρού που φέρει την εκτύπωση “R” και σώμα χρώματος εκρού που φέρει την εκτύπωση “3”

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 την 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 εφ’ όσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από αυτόν.

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, εφ’ όσον 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, εφ' όσον 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 αρκετές μέρες η επανέναρξη 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 σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά:

Η rivastigmine δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με

- υπερευαισθησία στην δραστική ουσία, άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του προϊόντος,

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 αρκετές 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).

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 τρόμο, σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson). Πιθανά με την 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 εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα αφυδάτωσης από παρατεταμένο έμετο ή διάρροια μπορούν να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές συνέπειες.

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 την 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 φλεβοκόμβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός.) (βλ. παράγραφο 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 αναστολείς 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 την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προδιάθεση γι αυτό 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 εξωπυραμιδικά 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, το Rivastigmine Teva μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών και απαιτείται στενή παρακολούθηση.

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

4.5 Άλληλεπιδράσεις 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, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. Σε επίμυες και κονίκλους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα. 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.

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.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. 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 ελάχιστη έως μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανών ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine από τον θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (38 %) και του έμετου (23 %), ιδιαίτερα κατά την 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.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1 σύμφωνα με την MedDRA κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: 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).

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ σπάνιες	Λοιμώξεις του ουροποιητικού
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία
Μη γνωστές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Ανησυχία
Συχνές	Σύγχυση
Συχνές	Άγχος
Όχι συχνές	Αϋπνία
Όχι συχνές	Κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες	Παραισθήσεις
Μη γνωστές	Επιθετικότητα, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ζάλη
Συχνές	Πονοκέφαλος
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Τρόμος
Όχι συχνές	Συγκοπή
Σπάνιες	Επιληπτική κρίση
Πολύ σπάνιες	Εξωπυραμидικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson)
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Στηθάγχη
Πολύ σπάνιες	Καρδιακή αρρυθμία (π.χ. βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία)
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Πολύ συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία

Σπάνιες	Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος
Πολύ σπάνιες	Γαστρεντερική αιμορραγία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Μη γνωστές	Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Σπάνιες	Εξάνθημα
Μη γνωστές	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και αδυναμία
Συχνές	Κακουχία
Όχι συχνές	Πτώση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Απώλεια βάρους

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

Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Ανορεξία
Συχνές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Αϋπνία
Συχνές	Άγχος
Συχνές	Ανησυχία
Μη γνωστές	Επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Τρόμος
Συχνές	Ζάλη
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Πονοκέφαλος

Συχνές	Επιδείνωση της νόσου του Parkinson
Συχνές	Βραδυκινησία
Συχνές	Δυσκινησία
Όχι συχνές	Δυστονία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Βραδυκαρδία
Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή
Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία
Συχνές	Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Μυϊκή ακαμψία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και εξασθένιση
Συχνές	Βάδισμα μη φυσιολογικό

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, με προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων.

Πίνακας 3

Προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν 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

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. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά ήταν μεταξύ άλλων ναυτία, έμετος και διάρροια, υπέρταση ή παραισθήσεις. Λόγω του γνωστού πνευμονογαστρικού νευρικού αποτελέσματος των αναστολέων της χολινεστεράσης στον καρδιακό παλμό, μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία και/ή συγκοπτική κρίση. Σε μία περίπτωση σημειώθηκε κατάπτωση 46 mg. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση, ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών.

Θεραπεία

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 μην 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 θεικής 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: 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 την χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των εξαμηνιαίων θεραπευτικών περιόδων. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η CIBIC-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 (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.λ.π.).

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

	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση(%)			
	Πρόθεση για θεραπεία		Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης	
Μέτρο ανταπόκρισης	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Placebo 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 την χρήση δύο ανεξάρτητων κλιμάκων οι οποίες αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της 6-μήνης 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 φαρμάκου	<0,001 ¹		0,007 ²	
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: Retreived 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: Retreived Drop Outs: Ανακτηθείσες αποσύρσεις

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 %±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.

Μεταβολισμός:

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη.

In vitro, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10 %). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και *in vitro*, 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.

Απέκκριση:

Στα ούρα δεν ανευρίσκεται αμετάβλητη rivastigmine. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με ¹⁴C, 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.

Ηλικιωμένα άτομα:

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.

Άτομα με 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.

Άτομα με 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.

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 κονίλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ζελατίνη
Μελάνι που χρησιμοποιείται για την εκτύπωση - Black S-1-17822/S-1-17823
Κόμμεα λάκκας 45%
Σιδήρου οξείδιο μέλαν
Αμμωνίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Περιέκτης δισκίων από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο και εσωτερική σφράγιση: 250 καψάκια
- 28, 56 ή 112 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διαφανείς κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο
- 50 x 1 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/Αλουμίνιο

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008

EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17/04/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Κάλυμμα χρώματος πορτοκαλί που φέρει την εκτύπωση “R” και σώμα χρώματος πορτοκαλί που φέρει την εκτύπωση “4.5”

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 την 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 εφ’ όσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από αυτόν.

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, εφ’ όσον 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, εφ' όσον 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 αρκετές μέρες η επανέναρξη 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 σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω αυξημένης έκθεσης θα πρέπει σε αυτόν 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά:

Η rivastigmine δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με

- υπερευαισθησία στην δραστική ουσία, άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του προϊόντος,

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 αρκετές 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).

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 τρόμο, σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson). Πιθανά με την 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 εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα αφυδάτωσης από παρατεταμένο έμετο ή διάρροια μπορούν να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές συνέπειες.

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 την 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 φλεβοκόμβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός.) (βλ. παράγραφο 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 αναστολείς 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 την 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 εξωπυραμιδικά 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, το Rivastigmine Teva μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών και απαιτείται στενή παρακολούθηση.

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

4.5 Άλληλεπιδράσεις 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, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. Σε επίμυες και κονίκλους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα. 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.

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.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. 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 ελάχιστη έως μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανών ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine από τον θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (38 %) και του έμετου (23 %), ιδιαίτερα κατά την 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.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1 σύμφωνα με την MedDRA κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: 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).

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ σπάνιες	Λοιμώξεις του ουροποιητικού
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία
Μη γνωστές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Ανησυχία
Συχνές	Σύγχυση
Συχνές	Άγχος
Όχι συχνές	Αϋπνία
Όχι συχνές	Κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες	Παραισθήσεις
Μη γνωστές	Επιθετικότητα, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ζάλη
Συχνές	Πονοκέφαλος
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Τρόμος
Όχι συχνές	Συγκοπή
Σπάνιες	Επιληπτική κρίση
Πολύ σπάνιες	Εξωπυραμидικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson)
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Στηθάγχη
Πολύ σπάνιες	Καρδιακή αρρυθμία (π.χ. βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία)
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Πολύ συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία

Σπάνιες	Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος
Πολύ σπάνιες	Γαστρεντερική αιμορραγία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Μη γνωστές	Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Σπάνιες	Εξάνθημα
Μη γνωστές	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και αδυναμία
Συχνές	Κακουχία
Όχι συχνές	Πτώση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Απώλεια βάρους

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

Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Ανορεξία
Συχνές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Αϋπνία
Συχνές	Άγχος
Συχνές	Ανησυχία
Μη γνωστές	Επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Τρόμος
Συχνές	Ζάλη
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Πονοκέφαλος

Συχνές	Επιδείνωση της νόσου του Parkinson
Συχνές	Βραδυκινησία
Συχνές	Δυσκινησία
Όχι συχνές	Δυστονία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Βραδυκαρδία
Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή
Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία
Συχνές	Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Μυϊκή ακαμψία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και εξασθένιση
Συχνές	Βάδισμα μη φυσιολογικό

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, με προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων.

Πίνακας 3

Προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν 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

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. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά ήταν μεταξύ άλλων ναυτία, έμετος και διάρροια, υπέρταση ή παραισθήσεις. Λόγω του γνωστού πνευμονογαστρικού νευρικού αποτελέσματος των αναστολέων της χολινεστεράσης στον καρδιακό παλμό, μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία και/ή συγκοπτική κρίση. Σε μία περίπτωση σημειώθηκε κατάποση 46 mg. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση, ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών.

Θεραπεία

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 μην 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 θεικής 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: 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 γερούς 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 την χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των εξαμηνιαίων θεραπευτικών περιόδων. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η CIBIC-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 (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.λ.π.).

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

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα που αναφέρονται στους ασθενείς οι οποίοι επέδειξαν κλινικώς 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

	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση(%)			
	Πρόθεση για θεραπεία		Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης	
Μέτρο ανταπόκρισης	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo 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-τυφή, 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 την χρήση δύο ανεξάρτητων κλιμάκων οι οποίες αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά την 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		n/a	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0,001 ¹		0,007 ²	
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

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 %±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.

Μεταβολισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10 %). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και *in vitro*, 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.

Απέκκριση

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.

Ηλικιωμένα άτομα

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.

Άτομα με 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.

Άτομα με 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.

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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Τιτανίου διοξείδιο

Ζελατίνη

Μελάνι που χρησιμοποιείται για την εκτύπωση - Black S-1-17822/S-1-17823

Κόμμεα λάκκας 45%

Σιδήρου οξείδιο μέλαν

Αμμωνίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Περιέκτης δισκίων από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πόμα από πολυπροπυλένιο και εσωτερική σφράγιση: 250 καψάκια
- 28, 56 ή 112 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διαφανείς κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο
- 50 x1 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/Αλουμίνιο

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17/04/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Πορτοκαλί κάλυμμα που φέρει την εκτύπωση “R” και σώμα χρώματος εκρού που φέρει την εκτύπωση “6”

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 την 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 εφ’ όσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα εποπτεύει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από αυτόν.

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, εφ’ όσον 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, εφ' όσον 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 αρκετές μέρες η επανέναρξη 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 σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά:

Η rivastigmine δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με

- υπερευαισθησία στην δραστική ουσία, άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του προϊόντος,

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 αρκετές 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).

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 τρόμο, σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson). Πιθανά με την 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 εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα αφυδάτωσης από παρατεταμένο έμετο ή διάρροια μπορούν να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές συνέπειες.

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 την 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 φλεβοκόμβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός.) (βλ. παράγραφο 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 αναστολείς 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 την 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 εξωπυραμιδικά 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 ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, το Rivastigmine Teva μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών και απαιτείται στενή παρακολούθηση.

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

4.5 Άλληλεπιδράσεις 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, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. Σε επίμυες και κονίκλους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα. 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.

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.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. 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 ελάχιστη έως μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται συχνή αξιολόγηση της ικανότητας για οδήγηση και χειρισμό πολύπλοκων μηχανών ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με rivastigmine από τον θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (38 %) και του έμετου (23 %), ιδιαίτερα κατά την 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.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1 σύμφωνα με την MedDRA κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: 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).

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ σπάνιες	Λοιμώξεις του ουροποιητικού
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία
Μη γνωστές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Ανησυχία
Συχνές	Σύγχυση
Συχνές	Άγχος
Όχι συχνές	Αϋπνία
Όχι συχνές	Κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες	Παραισθήσεις
Μη γνωστές	Επιθετικότητα, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ζάλη
Συχνές	Πονοκέφαλος
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Τρόμος
Όχι συχνές	Συγκοπή
Σπάνιες	Επιληπτική κρίση
Πολύ σπάνιες	Εξωπυραμидικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson)
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Στηθάγχη
Πολύ σπάνιες	Καρδιακή αρρυθμία (π.χ. βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία)
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Πολύ συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία

Σπάνιες	Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος
Πολύ σπάνιες	Γαστρεντερική αιμορραγία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Μη γνωστές	Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Σπάνιες	Εξάνθημα
Μη γνωστές	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και αδυναμία
Συχνές	Κακουχία
Όχι συχνές	Πτώση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Απώλεια βάρους

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

Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Ανορεξία
Συχνές	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Αϋπνία
Συχνές	Άγχος
Συχνές	Ανησυχία
Μη γνωστές	Επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Τρόμος
Συχνές	Ζάλη
Συχνές	Υπνηλία
Συχνές	Πονοκέφαλος

Συχνές	Επιδείνωση της νόσου του Parkinson
Συχνές	Βραδυκινησία
Συχνές	Δυσκινησία
Όχι συχνές	Δυστονία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Βραδυκαρδία
Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή
Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Μη γνωστές	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία
Πολύ συχνές	Έμετος
Συχνές	Διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία
Συχνές	Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Μυϊκή ακαμψία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση και εξασθένιση
Συχνές	Βάδισμα μη φυσιολογικό

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, με προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων.

Πίνακας 3

Προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανακλούν 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

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. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά ήταν μεταξύ άλλων ναυτία, έμετος και διάρροια, υπέρταση ή παραισθήσεις. Λόγω του γνωστού πνευμονογαστρικού νευρικού αποτελέσματος των αναστολέων της χολινεστεράσης στον καρδιακό παλμό, μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία και/ή συγκοπτική κρίση. Σε μία περίπτωση σημειώθηκε κατάποση 46 mg. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση, ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών.

Θεραπεία

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 μην 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: 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 την χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των εξαμηνιαίων θεραπευτικών περιόδων. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η CIBIC-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 (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.λ.π.).

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

	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση(%)			
	Πρόθεση για θεραπεία		Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης	
Μέτρο ανταπόκρισης	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Placebo 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 την χρήση δύο ανεξάρτητων κλιμάκων οι οποίες αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της 6-μήνης 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 φαρμάκου	<0,001 ¹		0,007 ²	
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: Retreived 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: Retreived Drop Outs: Ανακτηθείσες αποσύρσεις

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 %±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.

Μεταβολισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη.

In vitro, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10 %). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και *in vitro*, 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.

Απέκκριση

Στα ούρα δεν ανευρίσκεται αμετάβλητη rivastigmine. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με ¹⁴C, 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.

Ηλικιωμένα άτομα

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.

Άτομα με 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.

Άτομα με 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.

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 κονίλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ζελατίνη
Μελάνι που χρησιμοποιείται για την εκτύπωση - Black S-1-17822/S-1-17823
Κόμμεα λάκκας 45%
Σιδήρου οξείδιο μέλαν
Αμμωνίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Περιέκτης δισκίων από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο και εσωτερική σφράγιση: 250 καψάκια
- 28, 56 ή 112 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διαφανείς κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο
- 50 x 1 καψάκια αποσπώμενα με πίεση σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/Αλουμίνιο

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018

EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17/04/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ουγγαρία

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Ουγγαρία

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Γαλλία

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Τσεχική Δημοκρατία

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Δεν εφαρμόζεται.

• ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην Ενότητα 1.8.1 της Αίτησης για Χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας, εφαρμόζεται και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

ΕΠΠΑ

Το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ για το Rivastigmine σκληρά καψάκια πρέπει να ακολουθεί το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ για το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί - Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 1,5 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κυψέλες
28 σκληρά καψάκια
50 x 1 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια

Φιάλες
250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

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 Teva 1,5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κοψέλη - Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Περιέκτης δισκίων – Αυτοκόλλητη χάρτινη ετικέτα - Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 1,5 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί - Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 3 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κυψέλες
28 σκληρά καψάκια
50 x 1 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια

Φιάλες
250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

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 Teva 3 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κοψέλη - Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δεν εφαρμόζεται

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Περιέκτης δισκίων – Αυτοκόλλητη χάρτινη ετικέτα - Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 3 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί - Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 4,5 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κυψέλες
28 σκληρά καψάκια
50 x 1 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια

Φιάλες
250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

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 Teva 4,5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κοψέλη - Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Περιέκτης δισκίων – Αυτοκόλλητη χάρτινη ετικέτα - Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 4,5 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί - Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 6 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κυψέλες
28 σκληρά καψάκια
50 x 1 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια

Φιάλες
250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

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 Teva 6 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κουφέλη - Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Περιέκτης δισκίων – Αυτοκόλλητη χάρτινη ετικέτα - Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια
Rivastigmine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 6 mg rivastigmine

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

250 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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 βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια

Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια

Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια

Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια

Rivastigmine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Rivastigmine Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rivastigmine Teva
3. Πώς να πάρετε το Rivastigmine Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rivastigmine Teva
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ RIVASTIGMINE TEVA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το δραστικό συστατικό του Rivastigmine Teva είναι η rivastigmine.

Η rivastigmine ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται αναστολείς της χολινεστεράσης.

Το Rivastigmine Teva χρησιμοποιείται για την θεραπεία των διαταραχών της μνήμης σε ασθενείς με την νόσο του Alzheimer. Επίσης χρησιμοποιείται για την θεραπεία της άνοιας σε ασθενείς με τη νόσο του Parkinson.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ RIVASTIGMINE TEVA

ΜΗΝ πάρετε το Rivastigmine Teva

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη rivastigmine (το δραστικό συστατικό του Rivastigmine Teva) ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Rivastigmine Teva που παρατίθενται στην παράγραφο 6 του φύλλαδιού αυτού.
- Εάν αυτό ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας και μην πάρετε το Rivastigmine Teva

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Rivastigmine Teva

- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.
- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ ενεργό έλκος στομάχου.
- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ δυσκολίες στην ούρηση.
- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ επιληπτικούς σπασμούς.
- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ άσθμα ή σοβαρή πάθηση του αναπνευστικού.
- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ διαταραγμένη ηπατική λειτουργία.

- εάν υποφέρετε από τρέμουλο.
- εάν έχετε χαμηλό σωματικό βάρος.
- εάν αντιμετωπίσετε γαστρεντερικές αντιδράσεις όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και αδιαθεσία (έμετος) και διάρροια. Μπορεί να παρουσιαστεί αφυδάτωση (απώλεια πολλών υγρών) εάν παρατεταθεί 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 Teva για αρκετές ημέρες, μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να μιλήσετε με τον ιατρό σας.

Η χρήση του Rivastigmine Teva στα παιδιά και τους έφηβους (κάτω των 18 ετών) δεν συνιστάται.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το Rivastigmine Teva δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα με παρόμοια δράση με το Rivastigmine Teva. Το Rivastigmine Teva 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).

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

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Rivastigmine Teva κατά την κύηση, εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

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

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

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

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ RIVASTIGMINE TEVA

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

Πώς να ξεκινήσετε την θεραπεία

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

- Η θεραπεία συνήθως αρχίζει 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 6,0 mg δύο φορές την ημέρα.

Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά εάν το φάρμακό 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 Teva για αρκετές ημέρες, μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Ενημερώστε το άτομο που σας φροντίζει ότι παίρνετε Rivastigmine Teva.
- Για να δείτε ωφέλεια πρέπει να παίρνετε το φάρμακο σας κάθε μέρα.
- Παίρνετε το Rivastigmine Teva 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 Teva από την κανονική

Αν κατά λάθος πήρατε μεγαλύτερη δόση από αυτή που έπρεπε, ενημερώστε το γιατρό σας. Μπορεί να απαιτηθεί ιατρική φροντίδα. Σε μερικούς ανθρώπους που κατά λάθος πήραν πολύ μεγάλη ποσότητα Rivastigmine Teva 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 Teva

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

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Ενδεχομένως να εμφανίζεται 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.

Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές (επηρεάζουν πάνω από 1 στους 10 ασθενείς)

Συχνές (επηρεάζουν από 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)

Όχι συχνές (επηρεάζουν από 1 έως 10 στους 1.000 ασθενείς)

Σπάνιες (επηρεάζουν από 1 έως 10 στους 10.000 ασθενείς)

Πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερο από 1 στους 10.000 ασθενείς)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πολύ συχνές:

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

Συχνές:

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

Όχι συχνές:

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

Σπάνιες:

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

Πολύ σπάνιες:

- 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 της νόσου του Parkinson ή εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων-όπως μυϊκή ακαμψία, δυσκολία στην εκτέλεση κινήσεων

Μη γνωστές:

- 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

Ασθενείς με άνοια και νόσο του Parkinson

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

Πολύ συχνές

- Τρέμουλο

Συχνές

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

Όχι συχνές

- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός και χαμηλός έλεγχος κινήσεων

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με το rivastigmine διαδερμικό έμπλαστρο και οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν και με τα σκληρά καψάκια:

Συχνές

- Πυρετός
- Σοβαρή σύγχυση

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

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ RIVASTIGMINE TEVA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Rivastigmine Teva μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Rivastigmine Teva

Η δραστική ουσία είναι η rivastigmine

Το Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια περιέχει 1,5 mg rivastigmine ως rivastigmine hydrogen tartrate

Το Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια περιέχει 3 mg rivastigmine ως rivastigmine hydrogen tartrate

Το Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια περιέχει 4,5 mg rivastigmine ως rivastigmine hydrogen tartrate

Το Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια περιέχει 6 mg rivastigmine ως rivastigmine hydrogen tartrate

Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενα καψακίου - μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, μαγνήσιο στεατικό.

Κέλυφος καψακίου - τιτανίου διοξείδιο (E171), ζελατίνη και μελάνι Black S-1-17822/S-1-17823 που χρησιμοποιείται για την εκτύπωση (κόμμεα λάκκας-45% σε αιθανόλη που περιέχουν σιδήρου οξείδιο μέλαν, N-βουτυλική αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη και αμμωνίου υδροξείδιο). Επιπλέον το Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg και 6 mg σκληρά καψάκια περιέχει σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Rivastigmine Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Σκληρά καψάκια

- Rivastigmine Teva 1,5 mg σκληρά καψάκια: Λευκό κάλυμμα που φέρει την εκτύπωση “R” και λευκό σώμα που φέρει την εκτύπωση “1.5”
- Rivastigmine Teva 3 mg σκληρά καψάκια: Κάλυμμα χρώματος εκρού που φέρει την εκτύπωση “R” και σώμα χρώματος εκρού που φέρει την εκτύπωση “3”

- Rivastigmine Teva 4,5 mg σκληρά καψάκια: Κάλυμμα χρώματος πορτοκαλί που φέρει την εκτύπωση “R” και σώμα χρώματος πορτοκαλί που φέρει την εκτύπωση “4.5”
- Rivastigmine Teva 6 mg σκληρά καψάκια: Πορτοκαλί κάλυμμα που φέρει την εκτύπωση “R” και σώμα χρώματος εκρού που φέρει την εκτύπωση “6”

Το Rivastigmine Teva σκληρά καψάκια διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης των 28, 56 και 112 καψακίων, διάτρητες κυψέλες που περιέχουν 50 x 1 καψάκια και φιάλες που περιέχουν 250 καψάκια.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

Παραγωγός

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ουγγαρία

Η:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Ουγγαρία

Η:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Ηνωμένο Βασίλειο

Η:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

Η:
TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Γαλλία

Η:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Τσεχική Δημοκρατία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.