

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule rigide
Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore giallo e testa di colore giallo, con il marchio "RIV 1,5 mg" di colore rosso sul corpo.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo e testa di colore arancio, con il marchio "RIV 3 mg" di colore rosso sul corpo.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo e testa di colore rosso, con il marchio "RIV 4,5 mg" di colore bianco sul corpo.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore arancio e testa di colore rosso, con marchio "RIV 6 mg" di colore rosso sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.
Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Posologia

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque un maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

Insufficienza renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con insufficienza renale o epatica da lieve a moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale poiché i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono riscontrare più reazioni avverse dose-dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati; rivastigmina capsule può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purché siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di rivastigmina nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto possono verificarsi reazioni cutanee al sito di applicazione, che solitamente sono di intensità leggera o moderata. Tali reazioni non sono di per sé indici di sensibilizzazione, tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può provocare dermatite allergica da contatto.

Si deve ipotizzare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si espandono oltre le dimensioni del cerotto, se vi sono segni di una reazione locale più intensa (es. eritemi, edemi, papule, vescicole in aumento) e se i sintomi non migliorano in modo significativo entro 48 ore dalla rimozione del cerotto. In questi casi è necessario interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. È possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e i "caregivers" (coloro che assistono abitualmente i pazienti) devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con liquidi intravenosi e riducendo la dose oppure interrompendo il trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

Il prolungamento del QT dell'elettrocardiogramma può verificarsi nei pazienti trattati con alcuni prodotti inibitori della colinesterasi, compresa la rivastigmina. Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi preesistente o familiare di prolungamento del QTc, oppure pazienti a maggior rischio di sviluppare torsione di punta; per esempio pazienti con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto miocardico, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, oppure pazienti in terapia concomitante con medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT e/o torsione di punta. Può essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. È consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina contro lo 0% con placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono riscontrare reazioni più avverse (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. La rivastigmina può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina potrebbe interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi betabloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I betabloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati a un rischio maggiore, ma sono state ricevute anche segnalazioni relative a pazienti in trattamento con altri betabloccanti. Pertanto, si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con betabloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata al prolungamento del QT o a medicinali che possono provocare torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozone, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. In studi peri/postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Elenchi delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune Comune Non nota	Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Molto raro Non nota	Agitazione Confusione Ansia Incubi Insonnia Depressione Allucinazioni Aggressività, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Non comune Raro Molto raro Non nota	Capogiri Cefalea Sonnolenza Tremori Sincope Crisi convulsive Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson). Pleuròtono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache Raro Molto raro Non nota	Angina pectoris Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia) Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari Molto raro	Ipertensione
Patologie gastrointestinali Molto comune Molto comune Molto comune Comune Raro Molto raro Molto raro Non nota	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ulcera gastrica e duodenale Emorragia gastrointestinale Pancreatite Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari Non comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica

Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Raro	Rash cutaneo
Non nota	Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Malessero
Non comune	Cadute
Esami diagnostici	
Comune	Perdita di peso

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con rivastigmina cerotti transdermici: delirio, piressia, diminuzione dell'appetito, incontinenza urinaria (comune), iperattività psicomotoria (non comune), eritemi, orticaria, vescicole, dermatite allergica (non nota).

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in studi clinici condotti in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Diminuzione dell'appetito
Comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia
Comune	Ansia
Comune	Irrequietezza
Comune	Allucinazioni visive
Comune	Depressione
Non nota	Aggressività
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Tremori
Comune	Capogiri
Comune	Sonnolenza
Comune	Cefalea
Comune	Malattia di Parkinson (peggioramento)
Comune	Bradicinesia
Comune	Discinesia
Comune	Ipocinesia
Comune	Rigidità a ruota dentata
Non comune	Distonia
Non nota	Pleuròtono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache	
Comune	Bradicardia
Non comune	Fibrillazione atriale
Non comune	Blocco atrioventricolare
Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Comune	Ipertensione
Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito

Comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Comune	Ipersecrezione salivare
Patologie epato-biliari	
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Non nota	Dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Cadute
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Disturbi dell'andatura
Comune	Andatura parkinsoniana

La seguente ulteriore reazione avversa è stata osservata durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson trattati con rivastigmina cerotti transdermici: agitazione (comune).

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina, su cui si sono verificati eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson	Rivastigmina N (%)	Placebo N (%)
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi predefiniti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)
Malattia di Parkinson (peggioramento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Ipocinesia	1 (0,3)	0
Disturbi del movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Andatura anormale	5 (1,4)	0
Rigidità muscolare	1 (0,3)	0
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0,8)	0
Irrigidimento	1 (0,3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0,3)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

È stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, convulsioni e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori, quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico, un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responder del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

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

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog, una scala di valutazione della capacità cognitiva e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabella 5

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
ITT + popolazione RDO Media Basale $\pm$ DS Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	(n=329) 23,8 $\pm$ 10,2 2,1 $\pm$ 8,2	(n=161) 24,3 $\pm$ 10,5 -0,7 $\pm$ 7,5	(n=329) n/a 3,8 $\pm$ 1,4	(n=165) n/a 4,3 $\pm$ 1,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - popolazione LOCF Media Basale $\pm$ DS Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	(n=287) 24,0 $\pm$ 10,3 2,5 $\pm$ 8,4	(n=154) 24,5 $\pm$ 10,6 -0,8 $\pm$ 7,5	(n=289) n/a 3,7 $\pm$ 1,4	(n=158) n/a 4,3 $\pm$ 1,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

² Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

Tabella 6

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
ITT + popolazione RDO Media Basale $\pm$ DS Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	(n=107) 25,4 $\pm$ 9,9 1,0 $\pm$ 9,2	(n=60) 27,4 $\pm$ 10,4 -2,1 $\pm$ 8,3	(n=220) 23,1 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 7,6	(n=101) 22,5 $\pm$ 10,1 0,1 $\pm$ 6,9
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)	
ITT - popolazione RDO Media Basale $\pm$ DS Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	(n=87) 32,6 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 9,4	(n=44) 33,7 $\pm$ 10,3 -1,8 $\pm$ 7,2	(n=237) 20,6 $\pm$ 7,9 1,9 $\pm$ 7,7	(n=115) 20,7 $\pm$ 7,9 -0,2 $\pm$ 7,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del $36\% \pm 13\%$ circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazione anziana

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti con Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione della funzionalità epatica

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Insufficienza renale

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratti e conigli gravidi non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio, rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule rigide:

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Titanio diossido (E171)
- Ossido di ferro giallo (E172)

Contenuto della capsula:

- Cellulosa microcristallina
- Magnesio stearato
- Ipromellosa
- Silice colloidale anidra

Inchiostro da stampa:

- Gommalacca
- Ossido di ferro rosso (E172)

Rivastigmina HEXAL 3 mg e 6 mg capsule rigide:

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Titanio diossido (E171)
- Ossido di ferro giallo (E172)
- Ossido di ferro rosso (E172)

Contenuto della capsula:

- Cellulosa microcristallina
- Magnesio stearato
- Ipromellosa
- Silice colloidale anidra

Inchiostro da stampa:

- Gommalacca
- Ossido di ferro rosso (E172)

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg capsule rigide:

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Titanio diossido (E171)
- Ossido di ferro giallo (E172)
- Ossido di ferro rosso (E172)

Contenuto della capsula:

- Cellulosa microcristallina
- Magnesio stearato
- Ipromellosa
- Silice colloidale anidra

Inchiostro da stampa:

- Gommalacca
- Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Blister costituito da un vassoio in PVC trasparente con foglio di copertura azzurro contenente 14 capsule. Ogni scatola contiene 28, 56 o 112 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule rigide:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule rigide:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule rigide:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule rigide:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11/12/2009

Data del primo rinnovo: 11/07/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 2 mg di rivastigmina.

Eccipiente con effetto noto.

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione limpida di colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Posologia

La rivastigmina soluzione orale va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. La quantità stabilita di soluzione deve essere prelevata dal contenitore utilizzando la siringa dosatrice per somministrazione orale fornita. La rivastigmina soluzione orale può essere assunta direttamente dalla siringa. La soluzione orale e le capsule di rivastigmina possono essere scambiate agli stessi dosaggi.

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

Insufficienza renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata.

Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poiché i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose-dipendenti.

I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati; rivastigmina soluzione orale può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purché siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di rivastigmina nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto possono verificarsi reazioni cutanee al sito di applicazione, che solitamente sono di intensità leggera o moderata. Tali reazioni non sono di per sé indici di sensibilizzazione, tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può provocare dermatite allergica da contatto.

Si deve ipotizzare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si espandono oltre le dimensioni del cerotto, se vi sono segni di una reazione locale più intensa (es. eritemi, edemi, papule, vescicole in aumento) e se i sintomi non migliorano in modo significativo entro 48 ore dalla rimozione del cerotto. In questi casi è necessario interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. È possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e i "caregivers" (coloro che assistono abitualmente i pazienti) devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

Il prolungamento del QT dell'elettrocardiogramma può verificarsi nei pazienti trattati con alcuni prodotti inibitori della colinesterasi, compresa la rivastigmina. Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi preesistente o familiare di prolungamento del QTc, oppure pazienti a maggior rischio di sviluppare torsione di punta; per esempio pazienti con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto miocardico, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, oppure pazienti in terapia concomitante con medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT e/o torsione di punta. Può essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. È consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

Uno degli eccipienti di Rivastigmina HEXAL soluzione orale è il sodio benzoato. L'acido benzoico è un lieve irritante per la pelle, gli occhi e le mucose.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari

I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. La rivastigmina può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

Rivastigmina HEXAL contiene sale e sodio benzoato.

Questo medicinale contiene 1 mg di sodio benzoato per ogni ml di soluzione orale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ogni ml di soluzione orale, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina potrebbe interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutinina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi betabloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I betabloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati a un rischio maggiore, ma sono state ricevute anche segnalazioni relative a pazienti in trattamento con altri betabloccanti. Pertanto, si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con betabloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata al prolungamento del QT o a medicinali che possono provocare torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozone, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Elenchi delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune Comune Non nota	Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Molto raro Non nota	Agitazione Confusione Ansia Incubi Insonnia Depressione Allucinazioni Aggressività, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Non comune Raro Molto raro Non nota	Capogiri Cefalea Sonnolenza Tremori Sincope Crisi convulsive Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson). Pleuròtono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache Raro Molto raro Non nota	Angina pectoris Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia) Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari Molto raro	Iperensione
Patologie gastrointestinali Molto comune Molto comune Molto comune	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia

Comune Raro Molto raro Molto raro Non nota	Ulcera gastrica e duodenale Emorragia gastrointestinale Pancreatite Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari Non comune Non nota	Alterazione dei test di funzionalità epatica Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune Raro Non nota	Iperidrosi Rash cutaneo Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune Comune Non comune	Fatica ed astenia Malessere Cadute
Esami diagnostici Comune	Perdita di peso

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con rivastigmina cerotti transdermici: delirio, piressia, diminuzione dell'appetito, incontinenza urinaria (comune), iperattività psicomotoria (non comune), eritemi, orticaria, vescicole, dermatite allergica (non nota).

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in studi clinici condotti in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune Comune	Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Comune Non nota	Insonnia Ansia Irrequietezza Allucinazioni visive Depressione Aggressività
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune Non nota	Tremori Capogiri Sonnolenza Cefalea Malattia di Parkinson (peggioramento) Bradicinesia Discinesia Ipocinesia Rigidità a ruota dentata Distonia Pleuròtono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache Comune Non comune Non comune	Bradicardia Fibrillazione atriale Blocco atrioventricolare

Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione
Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito
Comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Comune	Ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Non nota	Dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Cadute
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Disturbi all'andatura
Comune	Andatura parkinsoniana

La seguente ulteriore reazione avversa è stata osservata durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson trattati con rivastigmina cerotti transdermici: agitazione (comune).

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina, in cui si sono verificati eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson	Rivastigmina N (%)	Placebo N (%)
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi predefiniti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)
Malattia di Parkinson (peggioramento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Ipocinesia	1 (0,3)	0
Disturbi del movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Andatura anormale	5 (1,4)	0
Rigidità muscolare	1 (0,3)	0
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0,8)	0
Irrigidimento	1 (0,3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0,3)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

È stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, convulsioni e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata di seguito. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responder del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

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

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog (una scala di valutazione della capacità cognitiva) e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabella 5

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
ITT + popolazione RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media Basale $\pm$ DS	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - popolazione LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media Basale $\pm$ DS	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

² Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

Tabella 6

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
ITT + popolazione RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media Basale $\pm$ DS	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)	
ITT - popolazione RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media Basale $\pm$ DS	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del $36\% \pm 13\%$ circa. L'assunzione di rivastigmina soluzione orale con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 74', riduce i valori di C_{max} del 43% ed aumenta l'AUC di circa il 9%.

Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazione anziana

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione della funzionalità epatica

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Insufficienza renale

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratti e conigli gravidi non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Sodio benzoato (E211)
- Acido citrico
- Sodio citrato
- Chinolina gialla solubile in acqua (E104)
- Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Rivastigmina HEXAL soluzione orale va usata entro 1 mese dall'apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.

Conservare in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bottiglia di vetro ambrato di tipo III, con copertura di sicurezza a prova di bambino e tubicino di pescaggio collegato al tappo di chiusura del flacone inserito nel collo della bottiglia. Bottiglia da 50 ml o 120 ml. Nella confezione della soluzione orale è presente una siringa dosatrice per somministrazione orale contenuta in un tubo di plastica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La quantità stabilita di soluzione deve essere prelevata dalla bottiglia utilizzando la siringa dosatrice per somministrazione orale fornita.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11/12/2009
Data del primo rinnovo: 11/07/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Capsule rigide

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Soluzione orale

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date per la presentazione di un PSUR e dell'aggiornamento di un RMP coincidono, possono essere presentati contemporaneamente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule rigide

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 1,5 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER ALU/PVC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule rigide

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 3 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 3 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule rigide

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 4,5 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule rigide

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 6 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide

56 capsule rigide

112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 6 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA PER FLACONE DI VETRO
ETICHETTA PER FLACONE DI VETRO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml soluzione orale

rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 2 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E 211). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

50 ml soluzione orale

120 ml soluzione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo l'apertura: 1 mese

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.
Conservare in posizione eretta.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Solo per la scatola:
Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Solo per la scatola:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Solo per la scatola:

PC

SN

NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule rigide

Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule rigide

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule rigide

Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule rigide

rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rivastigmina HEXAL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina HEXAL
3. Come prendere Rivastigmina HEXAL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivastigmina HEXAL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è HEXAL e a cosa serve

Il principio attivo di Rivastigmina HEXAL è la rivastigmina.

La rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori della colinesterasi.

Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer o da demenza dovuta al morbo di Parkinson, muoiono certe cellule nervose nel cervello, provocando bassi livelli del neurotrasmettitore denominato acetilcolina (sostanza che consente alle cellule nervose di comunicare le une con le altre). La rivastigmina lavora bloccando gli enzimi che abbattano l'acetilcolina, cioè l'acetilcolinesterasi e la butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Rivastigmina HEXAL consente di aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, contribuendo ad attenuare i sintomi della malattia di Alzheimer e la demenza associata con il morbo di Parkinson.

Rivastigmina HEXAL si usa per il trattamento di pazienti adulti affetti da demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave: si tratta di un disturbo cerebrale progressivo che si ripercuote gradualmente sulla memoria, sulla capacità intellettuale e sul comportamento. Le capsule e la soluzione orale possono essere usate anche per il trattamento della demenza nei pazienti adulti affetti dal morbo di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina HEXAL

Non prenda Rivastigmina HEXAL

- se è allergico alla rivastigmina (principio attivo di Rivastigmina HEXAL) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una precedente reazione cutanea riconducibile a dermatite allergica da contatto con rivastigmina.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Rivastigmina HEXAL.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rivastigmina HEXAL

- se ha oppure ha già avuto una condizione cardiaca come battito cardiaco irregolare o lento, prolungamento del QTc, anamnesi familiare di prolungamento del QTc, torsione di punta oppure ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue.
- se ha oppure ha già avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva
- se ha oppure ha già avuto difficoltà ad urinare
- se ha oppure ha già avuto convulsioni
- se ha oppure ha già avuto asma o disturbi respiratori gravi
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità renale
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità del fegato
- se soffre di tremori
- se pesa poco
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Rivastigmina HEXAL per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina HEXAL nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Rivastigmina HEXAL

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Rivastigmina HEXAL non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali che hanno effetti simili. Rivastigmina HEXAL può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali usati per alleviare i crampi allo stomaco o gli spasmi, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Rivastigmina HEXAL non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Rivastigmina HEXAL, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poiché Rivastigmina HEXAL può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando Rivastigmina HEXAL viene assunto insieme a betabloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

Si raccomanda cautela quando Rivastigmina HEXAL viene assunto insieme ad altri medicinali che possono influire sul ritmo cardiaco o sul sistema elettrico del cuore (prolungamento del QT).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, è necessario valutare il rapporto fra il beneficio dell'uso di Rivastigmina HEXAL e i possibili effetti che potrebbe avere sul bambino. Rivastigmina HEXAL non deve essere usato in gravidanza se non in caso di reale necessità.

Durante il trattamento con Rivastigmina HEXAL non deve allattare al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la malattia le consente di guidare e utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Rivastigmina HEXAL può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assennato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

3. Come prendere Rivastigmina HEXAL

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come iniziare il trattamento

Il suo medico curante le dirà quale dose di Rivastigmina HEXAL prendere.

- Il trattamento inizia di solito con una dose bassa.
- Il medico aumenterà gradualmente la dose in base alla sua risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è di 6 mg due volte al giorno.

Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha assunto Rivastigmina HEXAL per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

Assunzione del medicinale

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Rivastigmina HEXAL.
- Per trarre vantaggio dal trattamento, prendere il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Rivastigmina HEXAL due volte al giorno, alla mattina e alla sera, con il cibo.
- Assuma le capsule intere con una bevanda.
- Non apra o rompa le capsule.

Se prende Rivastigmina HEXAL più di quanto deve

Se per errore prende più Rivastigmina HEXAL di quanto deve, informi il medico. Lei potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Rivastigmina HEXAL hanno manifestato sensazione di malessere (nausea) o malessere reale (vomito), diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di prendere Rivastigmina HEXAL

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di Rivastigmina HEXAL, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il suo corpo si abitua al medicinale.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea, vomito, diarrea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremore o sensazione di confusione
- Diminuzione dell'appetito
- Incubi

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del suo fegato

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- Pressione alta
- Infezioni delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas - si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, senso di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare
- Sindrome di Pisa (una patologia che comporta una contrazione muscolare involontaria con piegamento anomalo del corpo e della testa su un lato)

Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Tremori
- Svenimenti
- Cadute accidentali

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti

Ulteriori effetti indesiderati segnalati con cerotti transdermici che potrebbero manifestarsi con le capsule rigide:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità di trattenere adeguatamente l'urina)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Iperattività (alto livello di attività, irrequietezza)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazione allergica dove è stato usato il cerotto, come bolle o infiammazione cutanea

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perché potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare rivastigmina HEXAL

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Rivastigmina HEXAL dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come

eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rivastigmina HEXAL

- Il principio attivo è rivastigmina.
- Gli altri componenti sono ipromellosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, gelatina, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso, titanio diossido e gommalacca.

Ciascuna capsula di Rivastigmina HEXAL 1,5 mg contiene 1,5 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Rivastigmina HEXAL 3 mg contiene 3 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Rivastigmina HEXAL 4,5 mg contiene 4,5 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Rivastigmina HEXAL 6 mg contiene 6 mg di rivastigmina.

Descrizione dell'aspetto di Rivastigmina HEXAL e contenuto della confezione

- Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa gialla ed un corpo giallo, con una scritta rossa "RIV 1,5 mg" sul corpo.
- Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa arancione ed un corpo arancione, con una scritta rossa "RIV 3 mg" sul corpo.
- Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa rossa ed un corpo rosso, con una scritta bianca "RIV 4,5 mg" sul corpo.
- Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa rossa ed un corpo arancione, con una scritta rossa "RIV 6 mg" sul corpo.

Sono confezionate in blister disponibili in tre diversi astucci (28, 56 o 112 capsule), ma queste possono non essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

Produttore

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal

Tel: +351 211 964 000

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

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

Hrvatska

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml soluzione orale rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rivastigmina HEXAL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina HEXAL
3. Come prendere Rivastigmina HEXAL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivastigmina HEXAL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rivastigmina HEXAL e a cosa serve

Il principio attivo di Rivastigmina HEXAL è la rivastigmina.

La rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori della colinesterasi. Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer o da demenza dovuta al morbo di Parkinson, muoiono certe cellule nervose nel cervello, provocando bassi livelli del neurotrasmettitore denominato acetilcolina (sostanza che consente alle cellule nervose di comunicare le une con le altre). La rivastigmina lavora bloccando gli enzimi che abbattano l'acetilcolina, cioè l'acetilcolinesterasi e la butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Rivastigmina HEXAL consente di aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, contribuendo ad attenuare i sintomi della malattia di Alzheimer e la demenza associata con il morbo di Parkinson.

Rivastigmina HEXAL si usa per il trattamento di pazienti adulti affetti da demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave: si tratta di un disturbo cerebrale progressivo che si ripercuote gradualmente sulla memoria, sulla capacità intellettuale e sul comportamento. Le capsule e la soluzione orale possono essere usate anche per il trattamento della demenza nei pazienti adulti affetti dal morbo di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina HEXAL

Non prenda Rivastigmina HEXAL

- se è allergico alla rivastigmina (il principio attivo di Rivastigmina HEXAL) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una precedente reazione cutanea riconducibile a dermatite allergica da contatto con rivastigmina.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Rivastigmina HEXAL.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rivastigmina HEXAL

- se ha oppure ha già avuto una condizione cardiaca come battito cardiaco irregolare o lento, prolungamento del QTc, anamnesi familiare di prolungamento del QTc, torsione di punta

- oppure ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue.
- se ha oppure ha già avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha già avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha già avuto convulsioni.
- se ha oppure ha già avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità renale.
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità del fegato.
- se soffre di tremori.
- se pesa poco.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Rivastigmina HEXAL per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina HEXAL nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Rivastigmina HEXAL

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Rivastigmina HEXAL non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali che hanno effetti simili. Rivastigmina HEXAL può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali usati per alleviare i crampi allo stomaco o gli spasmi, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Rivastigmina HEXAL non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Rivastigmina HEXAL, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poiché Rivastigmina HEXAL può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando Rivastigmina HEXAL viene assunto insieme a betabloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

Si raccomanda cautela quando Rivastigmina HEXAL viene assunto insieme ad altri medicinali che possono influire sul ritmo cardiaco o sul sistema elettrico del cuore (prolungamento del QT).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, è necessario valutare il rapporto fra il beneficio dell'uso di Rivastigmina HEXAL e i possibili effetti che potrebbe avere sul bambino. Rivastigmina HEXAL non deve essere usato in gravidanza se non in caso di reale necessità.

Durante il trattamento con Rivastigmina HEXAL non deve allattare al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la sua malattia le consente di guidare veicoli e utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Rivastigmina HEXAL può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assonnato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

Rivastigmina HEXAL contiene sale e sodio benzoato.

Questo medicinale contiene 1 mg di sodio benzoato per ogni ml di soluzione orale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ogni ml di soluzione orale, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Rivastigmina HEXAL

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come iniziare il trattamento

Il suo medico curante le dirà quale dose di Rivastigmina HEXAL prendere.

- Il trattamento inizia di solito con una dose bassa.
- Il medico aumenterà gradualmente la dose in base alla sua risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è di 6 mg (corrispondenti a 3 ml) due volte al giorno.

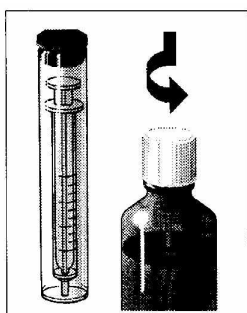
Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha preso Rivastigmina HEXAL per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

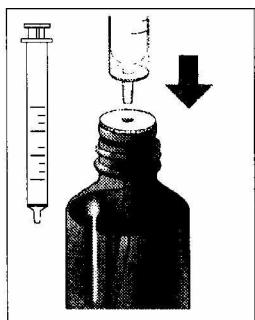
Assunzione del medicinale

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Rivastigmina HEXAL.
- Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Rivastigmina HEXAL due volte al giorno, alla mattina e alla sera, con del cibo.

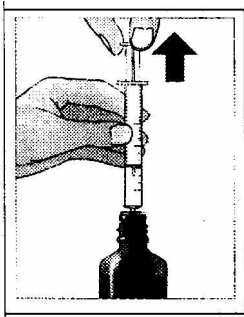
Istruzioni per l'uso



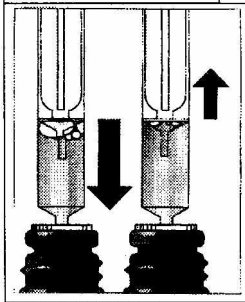
1. Preparazione del flacone e della siringa
 - Togliere la siringa dal tubo protettivo.
 - Per aprire il flacone, premere e ruotare il tappo di sicurezza.



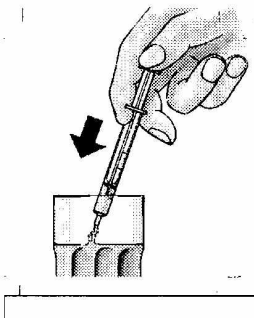
2. Inserimento della siringa nel flacone
 - Inserire l'ugello della siringa nell'apposito foro del sigillo bianco.



3. Riempimento della siringa
 - Sollevare lo stantuffo fino a raggiungere la tacca corrispondente alla dose che il medico le ha prescritto.



4. Rimozione delle bolle
 - Spingere e sollevare lo stantuffo alcune volte per eliminare eventuali bolle di grandi dimensioni.
 - Qualche bolla di piccola dimensione non è preoccupante e non influenza in alcun modo il corretto dosaggio.
 - Verificare che la dose sia ancora corretta.
 - Togliere quindi la siringa dal flacone.



5. Assunzione del medicinale
 - Bere il medicinale direttamente dalla siringa.
 - E' possibile anche miscelare il medicinale in un bicchiere con poca acqua. Mescolare e bere tutta la miscela.



6. Dopo l'utilizzo della siringa
 - Strofinare l'esterno della siringa con un fazzoletto di carta pulito.
 - Riporre la siringa nel suo tubo protettivo.
 - Rimettere il tappo di sicurezza sul flacone per chiuderlo.

Se prende Rivastigmina HEXAL più di quanto deve

Se per errore prende più Rivastigmina HEXAL di quanto deve, informi il medico. Lei potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Rivastigmina HEXAL hanno manifestato sensazione di malessere (nausea) o malessere reale (vomito), diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di prendere Rivastigmina HEXAL

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di Rivastigmina HEXAL, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il suo corpo si abitua al medicinale.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea, vomito, diarrea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione
- Diminuzione dell'appetito
- Incubi

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del suo fegato

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- Pressione alta
- Infezioni delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas - si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare
- Sindrome di Pisa (una patologia che comporta una contrazione muscolare involontaria con piegamento anomalo del corpo e della testa su un lato)

Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Tremori
- Svenimenti
- Cadute accidentali

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti

Ulteriori effetti indesiderati segnalati con cerotti transdermici che possono manifestarsi con la soluzione orale:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità di trattenere adeguatamente l'urina)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Iperattività (alto livello di attività, irrequietezza)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazione allergica nel punto in cui è stato usato il cerotto (bolle o infiammazione cutanea)

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perché potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare rivastigmina HEXAL

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Rivastigmina HEXAL dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.

Conservare in posizione verticale.

Usare Rivastigmina HEXAL soluzione orale entro 1 mese dall'apertura del flacone.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rivastigmina HEXAL

- Il principio attivo è rivastigmina. Ogni ml contiene un quantitativo di rivastigmina idrogeno tartrato corrispondente a 2 mg di rivastigmina base.
- Gli altri componenti sono sodio benzoato, acido citrico, sodio citrato, colorante giallo di chinolina (E104) e acqua purificata. Vedere paragrafo 2 "Rivastigmina Hexal contiene sale e sodio benzoato".

Descrizione dell'aspetto di Rivastigmina HEXAL e contenuto della confezione

Rivastigmina HEXAL soluzione orale è disponibile in flacone di vetro ambrato con tappo di sicurezza a prova di bambino, sigillo, tubo pescante e pistone autoallineante, contenente 50 ml o 120 ml di una soluzione gialla, limpida (2.0 mg/ml base). La soluzione orale è confezionata con una siringa dosatrice orale contenuta in un tubo di plastica.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

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

Hrvatska

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per la rivastigmina, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Sulla base dei dati della letteratura che suggeriscono una relazione causale tra rivastigmina e pleuròtono che riporta un dechallenge positivo e/o un rechallenge, inclusa una relazione dose-effetto in alcuni casi e in vista di un potenziale effetto di classe, si raccomanda di modificare di conseguenza le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti rivastigmina per includere la reazione avversa “pleuròtono” nota anche come sindrome di Pisa.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e le motivazioni della raccomandazione.

Motivi per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla rivastigmina, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti rivastigmina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.