

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător unei cantități de 1,5 mg rivastigmină.

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător unei cantități de 3 mg rivastigmină.

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător unei cantități de 4,5 mg rivastigmină.

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător unei cantități de 6 mg rivastigmină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu capac și corp de culoare galbenă inscripționate pe corp cu „RIV 1,5 mg” cu cerneală roșie, conținând o pulbere alb-gălbuie până la galben pal.

Capsule cu capac și corp de culoare portocalie inscripționate pe corp cu „RIV 3 mg” cu cerneală roșie, conținând o pulbere alb-gălbuie până la galben pal.

Capsule cu capac și corp de culoare roșie inscripționate pe corp cu „RIV 4,5 mg” cu cerneală albă, conținând o pulbere alb-gălbuie până la galben pal.

Capsule cu capac de culoare roșie și corp de culoare portocalie inscripționate pe corp cu „RIV 6 mg” cu cerneală roșie, conținând o pulbere alb-gălbuie până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Doze

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară.

Capsulele trebuie înghițite întregi.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficientă este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere, ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse în funcție de doză.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați, însă capsulele de rivastigmină se pot utiliza la această populație de pacienți cu condiția să se asigure o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4 și 4.5)

Copii și adolescenți

Rivastigmina HEXAL nu prezintă utilizare relevantă în tratamentul bolii Alzheimer.

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Pot să apară reacții adverse la locul de aplicare cutanată a plasturelui cu rivastigmină, acestea fiind de regulă ușoare sau moderate ca intensitate. Aceste reacții nu sunt indicative ca atare pentru sensibilizare. Cu toate acestea, utilizarea plasturelui cu rivastigmină poate determina apariția dermatitei de contact alergică.

Dermatita de contact alergică trebuie suspectată dacă reacțiile adverse la locul de aplicare se răspândesc în afara ariei de cuprindere a plasturelui, dacă există dovada unei reacții locale mai intense (de exemplu, eritem, edem, papule și vezicule accentuate) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienților care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, care sugerează dermatita de contact alergică la plasturele cu rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să le fie administrată rivastigmină pe cale orală numai după obținerea unor rezultate negative la testele pentru alergii și sub atentă supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plasture să nu li se poată administra rivastigmina în nicio formă de prezentare.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață ale pacienților care au prezentat dermatită alergică (diseminată) la administrarea de rivastigmină, indiferent de calea de administrare (orală, transdermică). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie să fie instruiți ca atare.

Stabilirea dozei: Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă poate apărea la pacienții tratați cu anumite medicamente care conțin inhibitori de colinesterază, inclusiv rivastigmină. Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, mai ales la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QTc sau cu risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor; de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii, predispoziție la hipokaliemie sau hipomagneziemie sau utilizarea concomitentă împreună cu medicamente cunoscute a induce prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor. De asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și de aceea nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezie, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7% cu rivastigmină comparativ cu 0% cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Recomandările privind dozele, din punct de vedere al titrării. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, rivastigmina poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară monitorizarea atentă a acestora

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxantelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziei. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice și efectele cumulative posibile, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice. Rivastigmina poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice (de exemplu, oxibutinin, tolterodină).

În cazul utilizării a diferite beta-blocante (inclusiv atenolol) în asociere cu rivastigmina s-au raportat efecte cumulative, care au condus la bradicardie (care poate duce la sincopă). Se preconizează că beta-blocantele cardiovasculare se asociază cu cel mai crescut risc, însă s-au primit raportări și de la pacienți care utilizau alte beta-blocante. Prin urmare, asocierea rivastigminei cu beta-blocante, precum și cu alte medicamente care determină bradicardie (de exemplu, medicamente antiaritmice de clasa III, antagoniști ai canalelor de calciu, glicozidă digitalică, pilocarpin) trebuie efectuată cu precauție.

Deoarece bradicardia constituie un factor de risc pentru apariția torsadei vârfurilor, administrarea concomitentă de rivastigmină cu medicamente care induc prelungirea intervalului QT -torsada vârfurilor, cum sunt antipsihotice și anume unele fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină), benzamide (sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, veralipridă), pimozidă, haloperidol, droperidol, cisapridă, citalopram, difemanil, eritromicină i.v., halofantrin, mizalostin, metadonă, pentamidină și moxifloxacină trebuie efectuată cu atenție și poate fi necesară, de asemenea, monitorizarea clinică (ECG).

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

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animalele gestante, rivastigmina și/sau metaboliții au pătruns prin placentă. Nu se știe dacă acest lucru se întâmplă și la oameni. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau performanței de reproducere la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele rivastigminei asupra fertilității la om..

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (RAD) raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38%) și vărsături (23%), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 și tabelul 2 sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție:: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate de la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu Rivastigmina HEXAL.

Tabelul 1

Infecții și infestări Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută	Anorexie Apetit scăzut Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Agitație Confuzie Anxietate Coșmaruri Insomnie Depresie Halucinații Agresivitate, neliniște
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Amețeală Cefalee Somnolență Tremor Sincopă Convulsii Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson) Pleurothotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Angină pectorală Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie) Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Ulcer gastric și duodenal Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcției hepatice Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Eruptie cutanată Prurit, dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Oboseală și astenie Stare generală de rău Cădere

Investigații diagnostice Frecvente	Scădere în greutate
--	---------------------

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate cu rivastigmină plasturi transdermici: delir, pirexie, apetit scăzut, incontinență urinară (frecvent), hiperactivitate psihomotorie (mai puțin frecvent), eritem, urticarie, vezicule, dermatită alergică (cu frecvență necunoscută)

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate în studii clinice efectuate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină capsule.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente Frecvente	Apetit alimentar scăzut Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută	Insomnie Anxietate Agitație Halucinații vizuale Depresie Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Tremor Amețeală Somnolență Cefalee Boala Parkinson (agravare) Bradichinezie Dischinezie Hipochinezie Rigiditate Cogwheel Distonie Pleurothotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Bradycardie, Fibrilație atrială Bloc atrio-ventricular Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente	Căderi

Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Tulburări de mers
Frecvente	Mers caracteristic bolii Parkinson

A fost observată următoarea reacție adversă suplimentară în cadrul unui studiu la pacienți cu demență asociată cu boala Parkinson tratată cu rivastigmină plasturi transdermici: agitație (frecvente).

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 de săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse pre-definite	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină timp de 24 de ore după supradoză.

S-a raportat toxicitatea colinergică cu simptome muscarinice care se observă în cazul otrăvirilor moderate precum mioza, roșeața, tulburările digestive, inclusiv dureri abdominale, greață, vomă și diaree, bradicardie, bronhospasm și secreții bronhice crescute, hiperhidroză, incontinență urinară și/sau defecație, lăcrimare, hipotensiune arterială și hipersecreții salivare.

În cazuri mai grave, pot apărea efecte nicotinique, precum slăbiciune musculară, fasciculații, crize și stop respirator cu posibile rezultate fatale.

În plus, după punerea pe piață au existat cazuri de amețeli, tremur, dureri de cap, somnolență, stare de

confuzie, hipertensiune arterială, halucinații și stare de rău.

Management

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic al demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40% în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus (Analiza modificărilor percepute de clinician pe bază de interviu-Plus), o apreciere globală, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (Progressive Deterioration Scale (Scala deteriorării progresive), o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10% ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

Măsurarea răspunsului	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrăutățirea CIBIC-Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară ariile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmină	ADCS-CGIC Placebo
Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populația ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54 ¹		Nu e cazul	

Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹	<0,001 ²
----------------------------------	---------------------	---------------------

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs - Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward - Ultima observație efectuată

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienții cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT + RDO Valoarea inițială medie ± DS Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	(n=107) 25,4 ± 9,9 1,0 ± 9,2	(n=60) 27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	(n=220) 23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	(n=101) 22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Diferența tratamentului ajustat Valoarea p comparativ cu placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	
Populația ITT + RDO Valoarea inițială medie ± DS Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	(n=87) 32,6 ± 10,4 2,6 ± 9,4	(n=44) 33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	(n=237) 20,6 ± 7,9 1,9 ± 7,7	(n=115) 20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Diferența tratamentului ajustat Valoarea p comparativ cu placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rivastigmina HEXAL la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer și în tratamentul demenței la pacienți cu boala Parkinson idiopatică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ $36\% \pm 13\%$. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția ($t_{\max}$) cu 90 minute și scade $C_{\max}$ și crește ASC cu aproximativ 30%.

Distribuție

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

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (<10%).

Pe baza datelor obținute din studii *in vitro*, nu se preconizează interacțiuni farmacocinetice în cazul produselor metabolizate prin intermediul izoenzimelor citocromilor: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP2B6. Pe baza datelor obținute din studiile la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Eliminare

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metaboliților este principala cale de eliminare. După administrarea de ^{14}C -rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (>90%) în 24 ore. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin fecale.

Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

O analiză de farmacocinetică populațională a demonstrat că utilizarea nicotinei determină creșterea clearance-ului rivastigminei cu 23% la pacienții cu boala Alzheimer (n=75 fumători și 549 nefumători) în urma administrării de doze de rivastigmină capsule orale de până la 12 mg/zi.

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Insuficiență hepatică

$C_{\max}$ a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

$C_{\max}$ și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale $C_{\max}$ și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ. Metabolitul major NAP226-90 nu a indicat un potențial genotoxic.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenetic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placenta și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina. În urma studiilor orale pe șobolani femele și masculi nu s-au observat efecte adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau performanței reproductive a generației de părinți sau a urmașilor acestora. În urma unui studiu pe iepure, s-a identificat un potențial de iritație ușoară a ochilor/mucoasei din cauza rivastigminei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg capsule:

Învelișul capsulei:

- Gelatină
- Dioxid de titan (E171)
- Oxid galben de fer (E172)

Conținutul capsulei:

- Celuloză microcristalină
- Stearat de magneziu
- Hipromeloză
- Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Cerneala de imprimare:

- Shellac
- Oxid roșu de fer (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg și 6 mg capsule:

Învelișul capsulei:

- Gelatină
- Dioxid de titan (E171)
- Oxid roșu de fer (E172)

Conținutul capsulei:

- Celuloză microcristalină
- Stearat de magneziu
- Hipromeloză
- Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Cerneală de imprimare:

- Shellac
- Oxid roșu de fer (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg capsule:

Învelișul capsulei:

- Gelatină
- Dioxid de titan (E171)
- Oxid galben de fer (E172)
- Oxid roșu de fer (E172)

Conținutul capsulei:

- Celuloză microcristalină
- Stearat de magneziu
- Hipromeloză
- Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Cerneală de imprimare:

- Shellac
- Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Blister din suport transparent din PVC cu folie de acoperire albastră a 14 capsule. Fiecare cutie conține 28, 56 sau 112 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg capsule:

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003
EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg capsule:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg capsule:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg capsule:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11/12/2009

Data primei reînnoiri a autorizației: 11/07/2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător unei cantități de 2 mg rivastigmină.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml conține benzoat de sodiu 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție galbenă, transparentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Doze

Rivastigmina soluție orală trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară. Cantitatea de soluție prescrisă va fi extrasă din recipient utilizând seringă pentru dozare orală, furnizată. Rivastigmina soluție orală poate fi înghițită direct din seringă. Rivastigmina soluție orală și rivastigmina capsule se pot substitui reciproc, în doze egale.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficace este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere, ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse în funcție de doză.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați, însă soluția orală de rivastigmină se poate utiliza la această populație de pacienți cu condiția să se asigure o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Rivastigmina HEXAL nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul bolii Alzheimer.

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Pot să apară reacții adverse la locul de aplicare cutanată a plasturelui cu rivastigmină, acestea fiind de regulă ușoare sau moderate ca intensitate. Aceste reacții nu sunt indicative ca atare pentru sensibilizare. Cu toate acestea, utilizarea plasturelui cu rivastigmină poate determina apariția dermatitei de contact alergică.

Dermatita de contact alergică trebuie suspectată dacă reacțiile adverse la locul de aplicare se răspândesc în afara ariei de cuprindere a plasturelui, dacă există dovada unei reacții locale mai intense (de exemplu, eritem, edem, papule și vezicule accentuate) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienților care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, care sugerează dermatita de contact alergică la plasturele cu rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să le fie administrată rivastigmină pe cale orală numai după obținerea unor rezultate negative la testele pentru alergii și sub atență supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plasture să nu li se poată administra rivastigmina în nicio formă de prezentare.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață ale pacienților care au prezentat dermatită alergică (diseminată) la administrarea de rivastigmină, indiferent de calea de administrare (orală, transdermică). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie să fie instruiți ca atare.

Stabilirea dozei: Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă poate apărea la pacienții tratați cu anumite medicamente care conțin inhibitori de colinesterază, inclusiv rivastigmină. Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, mai ales la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QTc sau cu risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor; de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii, predispoziție la hipokaliemie sau hipomagneziemie sau utilizarea concomitentă împreună cu medicamente cunoscute a induce prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor. De asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Unul dintre excipienții din Rivastigmina HEXAL soluție orală este benzoatul de sodiu. Acidul benzoic este un iritant ușor al tegumentului, ochilor și mucoaselor.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și de aceea nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezie, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7% cu rivastigmină comparativ cu 0% cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Recomandările privind dozele, din punct de vedere al titrării. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, rivastigmina poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară monitorizarea atentă a acestora..

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

Rivastigmina HEXAL conține benzoați și sodiu

Acest medicament conține 1 mg benzoat de sodiu per fiecare ml de soluție orală.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare ml de soluție orală, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxantelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziei. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice și efectele cumulative posibile, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice. Rivastigmina poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice (de exemplu, oxibutinin, tolterodină).

În cazul utilizării a diferite beta-blocante (inclusiv atenolol) în asociere cu rivastigmina s-au raportat efecte cumulative, care au condus la bradicardie (care poate duce la sincopă). Se preconizează că beta-blocantele cardiovasculare se asociază cu cel mai crescut risc, însă s-au primit raportări și de la pacienți care utilizau alte beta-blocante. Prin urmare, asocierea rivastigminei cu beta-blocante, precum și cu alte medicamente care determină bradicardie (de exemplu, medicamente antiaritmice de clasa III, antagoniști ai canalelor de calciu, glicozidă digitalică, pilocarpin) trebuie efectuată cu precauție.

Deoarece bradicardia constituie un factor de risc pentru apariția torsadei vârfurilor, administrarea concomitentă de rivastigmină cu medicamente care induc prelungirea intervalului QT- torsada vârfurilor, cum sunt antipsihoticele, și anume unele fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină), benzamide (sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, veralipridă), pimozidă, haloperidol, droperidol, cisapridă, citalopram, difemanil, eritromicină i.v., halofantrin, mizalostin, metadonă, pentamidină și moxifloxacină trebuie efectuată cu atenție și poate fi necesară, de asemenea, monitorizarea clinică (ECG).

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

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animalele gestante, rivastigmina și/sau metaboliții au pătruns prin placentă. Nu se știe dacă acest lucru se întâmplă și la oameni.

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau performanței de reproducere la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele rivastigminei asupra fertilității la om. .

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (RAD) raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38%) și vărsături (23%), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 și tabelul 2 sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate de la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu Rivastigmina HEXAL.

Tabelul 1

Infecții și infestări Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută	Anorexie Apetit scăzut Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Agitație Confuzie Anxietate Coșmaruri Insomnie Depresie Halucinații Agresivitate, neliniște
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Amețeală Cefalee Somnolență Tremor Sincopă Convulsii Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson) Pleurothotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Angină pectorală Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie) Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Ulcer gastric și duodenal Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcției hepatice Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
Rare	Erupție cutanată
Cu frecvență necunoscută	Prurit, dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Cădere
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere în greutate

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate cu rivastigmină plasturi transdermici: delir, pirexie, apetit scăzut, incontinență urinară (frecvent), hiperactivitate psihomotorie (mai puțin frecvent), eritem, urticarie, vezicule, dermatită alergică (cu frecvență necunoscută).

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate în studii clinice efectuate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină capsule.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Apetit alimentar scăzut
Frecvente	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Frecvente	Anxietate
Frecvente	Agitație
Frecvente	Halucinații vizuale
Frecvente	Depresie
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Tremor
Frecvente	Amețeală
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Boala Parkinson (agravare)
Frecvente	Bradichinezie
Frecvente	Dischinezie
Frecvente	Hipochinezie
Frecvente	Rigiditate Cogwheel
Mai puțin frecvente	Distonie
Cu frecvență necunoscută	Pleurothotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradycardie,
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	Bloc atrio-ventricular
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Frecvente	Diaree

Frecvente Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie Hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Căderi Oboseală și astenie Tulburări de mers Mers caracteristic bolii Parkinson

Au fost observate următoarele reacții adverse suplimentare în cadrul unui studiu la pacienți cu demență asociată cu boala Parkinson tratată cu rivastigmină plasturi transdermici: agitație, depresie (frecvente).

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 de săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse pre-definite	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom

și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină timp de 24 de ore după supradoză.

S-a raportat toxicitatea colinergică cu simptome muscarinice care se observă în cazul otrăvirilor moderate precum mioza, roșeața, tulburările digestive, inclusiv dureri abdominale, greață, vomă și diaree, bradicardie, bronhospasm și secreții bronhice crescute, hiperhidroză, incontinență urinară și/sau defecație, lăcrimare, hipotensiune arterială și hipersecreții salivare.

În cazuri mai grave, pot apărea efecte nicotinic, precum slăbiciune musculară, fasciculații, crize și stop respirator cu posibile rezultate fatale.

În plus, după punerea pe piață au existat cazuri de amețeli, tremur, dureri de cap, somnolență, stare de confuzie, hipertensiune arterială, halucinații și stare de rău.

Management

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradoză asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic al demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40% în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus (Analiza modificărilor percepute de clinician pe bază de interviu-Plus), o apreciere globală, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (Progressive Deterioration Scale (Scala deteriorării progresive), o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în

împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10% ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
Măsurarea răspunsului	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrăutățirea CIBIC-Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară ariile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmină	ADCS-CGIC Placebo
Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5

Diferența tratamentului ajustat Valoarea p comparativ cu placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		Nu e cazul 0,007 ²	
Populația ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat Valoarea p comparativ cu placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		Nu e cazul <0,001 ²	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren
ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs - Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward - Ultima observație efectuată

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienții cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valoarea inițială medie ± DS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferența tratamentului ajustat Valoarea p comparativ cu placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	
Populația ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie ± DS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Diferența tratamentului ajustat Valoarea p comparativ cu placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rivastigmina HEXAL la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer și în tratamentul demenței la pacienți cu boala Parkinson idiopatică (vezi pct. 4.2

pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ $36\% \pm 13\%$. Administrarea rivastigminei soluție orală împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 74 minute și scade C_{max} cu 43% și crește ASC cu aproximativ 9%.

Distribuție

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

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (<10%).

Pe baza datelor obținute din studii *in vitro*, nu se preconizează interacțiuni farmacocinetice în cazul produselor metabolizate prin intermediul izoenzimelor citocromilor: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP2B6. Pe baza datelor obținute din studiile la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Eliminare

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metabolitelor este principala cale de eliminare. După administrarea de ^{14}C -rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (>90%) în 24 ore. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

O analiză de farmacocinetică populațională a demonstrat că utilizarea nicotinei determină creșterea clearance-ului rivastigminei cu 23% la pacienții cu boala Alzheimer (n=75 fumători și 549 nefumători) în urma administrării de doze de rivastigmină capsule orale de până la 12 mg/zi.

Vârșnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Insuficiență hepatică

C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece

studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ. Metabolitul major NAP226-90 nu a indicat un potențial genotoxic.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenetic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placentă și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina. În urma studiilor orale pe șobolani femele și masculi nu s-au observat efecte adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau performanței reproductive a generației de părinți sau a urmașilor acestora.

În urma unui studiu pe iepure, s-a identificat un potențial de iritație ușoară a ochilor/mucoasei din cauza rivastigminei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- Benzoat de sodiu (E 211)
- Acid citric
- Citrat de sodiu
- Galben de chinolină (E104)
- Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Rivastigmina HEXAL soluție orală trebuie utilizat în termen de 1 lună de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

A se păstra în poziție verticală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună tip III prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, însoțit de un tub de adâncime și dop care se centrează automat. Flacon a 50 ml sau 120 ml. Soluția orală este însoțită de o seringă pentru dozare orală, ambalată în tub de plastic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Cantitatea de soluție prescrisă se extrage din flacon utilizând seringă pentru dozare orală disponibilă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11/12/2009
Data primei reînnoiri a autorizației: 11/07/2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Capsule gelatinoase

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Soluție orală

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă, rezervat pentru a fi utilizat în anumite domenii de specialitate (Vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU BLISTER DIN ALU/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1,5 mg de rivastigmină (sub formă de hidrogenotartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule

56 capsule

112 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide. A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DIN ALU/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU BLISTER DIN ALU/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 3 mg de rivastigmină (sub formă de hidrogenotartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule

56 capsule

112 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide. A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DIN ALU/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTER DIN ALU/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4,5 mg de rivastigmină (sub formă de hidrogenotartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 capsule

56 capsule

112 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide. A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DIN ALU/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU BLISTER DIN ALU/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 6 mg de rivastigmină (sub formă de hidrogenotartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule

56 capsule

112 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide. A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DIN ALU/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEXAL AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU FLACON DIN STICLĂ
ETICHETĂ PENTRU FLACON DIN STICLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml soluție orală

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține 2 mg de rivastigmină (sub formă de hidrogenotartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

50 ml soluție orală

120 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După deschidere: 1 lună

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider sau congela.
A se păstra în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Numai pentru cutie:
Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Numai pentru cutie:
cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Numai pentru cutie:

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule

Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule

Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule

rivastigmină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rivastigmina HEXAL și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rivastigmina HEXAL
3. Cum să luați Rivastigmina HEXAL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivastigmina HEXAL
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rivastigmina HEXAL și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Rivastigmina HEXAL este rivastigmina.

Rivastigmina aparține unei clase de substanțe numite inhibitori de colinesterază. La pacienții cu demența Alzheimer sau demența determinată de boala Parkinson, anumite celule nervoase mor în creier, determinând niveluri scăzute ale transmitătorului acetilcolina (o substanță care permite celulelor nervoase să comunice între ele). Rivastigmina acționează prin blocarea enzimelor care desfac acetilcolina: acetilcolinesteraza și butirilcolinesteraza. Prin blocarea acestor enzime, Rivastigmina HEXAL permite creșterea nivelurilor de acetilcolină din creier, ajutând la diminuarea simptomelor bolii Alzheimer și ale demenței asociate cu boala Parkinson.

Rivastigmina HEXAL se utilizează pentru tratamentul al pacienților adulți cu demență Alzheimer ușoară spre moderat severă, o tulburare progresivă a creierului care afectează treptat memoria, capacitatea intelectuală și comportamentul. Capsulele și soluția orală se pot utiliza și în tratamentul demenței la pacienții adulți cu boala Parkinson.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rivastigmina HEXAL

Nu luați Rivastigmina HEXAL

- dacă sunteți alergic la rivastigmină (substanța activă din Rivastigmina HEXAL) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați suferit anterior o reacție a pielii care sugera dermatita de contact alergică, la rivastigmină

Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Rivastigmina HEXAL.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rivastigmina HEXAL, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți sau ați avut vreodată o afecțiune a inimii, cum ar fi ritm neregulat sau lent al inimii, prelungirea intervalului QTc, antecedente familiale de prelungire a intervalului QTc, torsada vârfulor sau aveți un nivel scăzut de potasiu sau magneziu în sânge.
- dacă aveți sau ați avut vreodată ulcer gastric activ.
- dacă aveți sau ați avut vreodată dificultăți la urinare.
- dacă aveți sau ați avut vreodată crize convulsive.
- dacă aveți sau ați avut vreodată astm bronșic sau o afecțiune respiratorie severă.
- dacă aveți sau ați avut vreodată insuficiență renală.
- dacă aveți sau ați avut vreodată insuficiență hepatică.
- dacă aveți tremor.
- dacă aveți o greutate corporală redusă.
- dacă aveți reacții gastrointestinale, cum sunt greață, vărsături și diaree. Este posibil să vă deshidratați (să pierdeți prea multe lichide) dacă vărsăturile sau diareea sunt prelungite.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă nu ați luat Rivastigmina HEXAL mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră..

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a Rivastigmina HEXAL la copii și adolescenți pentru tratamentul bolii Alzheimer.

Rivastigmina HEXAL împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Rivastigmina HEXAL nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente cu efecte similare cu ale. Rivastigmina HEXAL poate interfera cu medicamentele anticolinergice (medicamente utilizate pentru ameliorarea spasmelor sau a crampelor abdominale, în tratamentul bolii Parkinson sau în prevenirea răului de mișcare).

Rivastigmina HEXAL nu trebuie administrat în același timp cu metoclopramid (un medicament utilizat pentru a ameliora sau preveni greața și vărsăturile). Administrarea concomitentă a celor două medicamente ar putea provoca probleme cum sunt rigiditatea membrelor și tremurul mâinilor.

Dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Rivastigmina HEXAL , spuneți medicului înainte de a vi se administra orice anestezice, deoarece Rivastigmina HEXAL poate amplifica efectele unor relaxante musculare în timpul anesteziei.

Este necesară precauție atunci când Rivastigmina HEXAL este luat împreună cu beta-blocante (medicamente cum sunt atenololul, utilizate pentru a trata hipertensiunea arterială, angina pectorală și alte afecțiuni ale inimii). Administrarea concomitentă a celor două medicamente poate provoca probleme cum sunt încetinirea bătăilor inimii (bradicardie), care să ducă la leșin sau pierderea cunoștinței.

Este necesară precauție atunci când Rivastigmina HEXAL este utilizat împreună cu alte medicamente care vă pot afecta ritmul bătăilor inimii sau sistemul electric al inimii (prelungire a intervalului QT).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, trebuie să se evalueze beneficiul utilizării Rivastigmina HEXAL față de posibilele efecte asupra fătului dumneavoastră. Rivastigmina HEXAL nu trebuie să fie utilizată în sarcină, decât dacă acest lucru este în mod evident necesar.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Rivastigmina HEXAL .

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță. Rivastigmina HEXAL poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau când se crește doza. Dacă vă simțiți sau somnolent, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu efectuați orice alte sarcini care necesită atenția dumneavoastră.

3. Cum să luați Rivastigmina HEXAL

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să începeți tratamentul

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Rivastigmina HEXAL să luați.

- Tratamentul începe de obicei cu o doză mică.
- Medicul dumneavoastră vă va crește treptat doza în funcție de modul în care răspundeți la tratament.
- Cea mai mare care trebuie luată este 6 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră va verifica regulat dacă medicamentul funcționează. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat greutatea corporală în timpul administrării acestui medicament.

Dacă nu ați luat Rivastigmina HEXAL mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră..

Administrarea acestui medicament

- Spuneți i însoțitorului că luați Rivastigmina HEXAL .
- Pentru a beneficia de efectele medicamentului, luați-l zilnic.
- Luați Rivastigmina HEXAL de două ori pe zi, dimineața și seara, cu alimente.
- Înghițiți capsulele întregi, cu lichide.
- Nu deschideți și nu sfărâmați capsulele.

Dacă luați mai multă Rivastigmina HEXAL decât trebuie

Dacă ați luat accidental mai mult Rivastigmina HEXAL decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră. Puteți necesita îngrijire medicală. Unele persoane care au luat accidental mai mult Rivastigmina HEXAL au prezentat greață, vărsături, diaree, tensiune arterială mare și halucinații. De asemenea, poate să apară răriră bătăilor inimii și leșin.

Dacă uitați să luați Rivastigmina HEXAL

Dacă ați uitat să luați doza de Rivastigmina HEXAL , așteptați și administrați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să prezentați mai frecvent reacții adverse când începeți să utilizați medicamentul sau când creșteți doza. De regulă, reacțiile adverse vor dispărea lent pe măsură ce organismul dumneavoastră se obișnuiește cu medicamentul.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Amețeli
- Lipsa poftei de mâncare
- Probleme la nivelul stomacului cum sunt greață, vărsături, diaree

Frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 10)

- Anxietate
- Transpirații
- Dureri de cap
- Arsuri în capul pieptului
- Pierdere în greutate
- Dureri de stomac
- Agitație
- Oboseală sau slăbiciune
- Stare generală de rău
- Tremor sau confuzie
- Apetit scăzut
- Coșmaruri

Mai puțin frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 100)

- Depresie
- Dificultăți în a dormi
- Leșin sau căderi accidentale
- Modificări ale funcției hepatice

Rare (pot afecta maxim 1 persoană din 1.000)

- Dureri în piept
- Erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime
- Crize (atacuri) convulsive
- Ulcer la nivelul stomacului sau intestinului

Foarte rare (pot afecta maxim 1 persoană din 10.000)

- Tensiune arterială mare
- Infecții ale căilor urinare
- Vederea unor lucruri care nu există (halucinații)
- Probleme cu ritmul cardiac, cum ar fi ritm prea rapid sau prea lent
- Sângerări gastro-intestinale - sânge în scaun sau vărsături cu sânge
- Inflamația pancreasului – semnele includ durere severă în partea superioară a abdomenului, asociată adesea cu greață sau vărsături
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor

Frecvență necunoscută (frecvența nu se poate determina din datele disponibile)

- vărsături severe care pot duce la o ruptură a tubului care unește gura și stomacul (esofag)
- Deshidratare (pierderea prea multor lichide)
- Tulburări hepatice (îngălbenirea pielii, a albului ochilor, urină de culoare anormal de închisă sau greață inexplicabilă, vărsături, oboseală și lipsa poftei de mâncare)
- Agresivitate, agitație
- Ritm cardiac neregulat
- Sindromul de Pisa (o afecțiune care implică contracția involuntară a mușchilor, cu îndoirea anormală a corpului și a capului într-o parte)

Pacienți cu demență și boală Parkinson

Acești pacienți prezintă mai frecvent unele reacții adverse. De asemenea, prezintă unele reacții adverse suplimentare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Tremor
- Leșin
- Căderi accidentale

Frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 10)

- Anxietate
- Agitație
- Ritm lent și rapid al inimii
- Dificultate în a dormi
- Prea multă salivă și deshidratare
- Mișcări anormal de încete sau incontrolabile
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor și slăbiciune musculară

Mai puțin frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 100)

- Ritm cardiac neregulat și control redus asupra mișcărilor

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate plasturi transdermici și care pot apărea și la administrarea de capsule:

Frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 10)

- Febră
- Stare de confuzie severă
- Incontinență urinară (incapacitate de a reține o cantitate adecvată de urină)

Mai puțin frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 100)

- Hiperactivitate (nivel crescut de activitate, neliniște)

Frecvență necunoscută (frecvența nu se poate determina din datele disponibile)

- Reacții alergice în locul de aplicare a plasturelui, cum ar fi bășici sau inflamarea pielii

Dacă apar astfel de simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rivastigmine HEXAL

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Rivastigmina HEXAL după data de expirare înscrisă pe blister, eticheta flaconului și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rivastigmina HEXAL

- Substanța activă este rivastigmină.
- Celelalte componente sunt hipromeloză, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal, gelatină, oxid galben de fer, oxid roșu de fer, dioxid de titan și shellac.

Fiecare capsulă Rivastigmina HEXAL 1,5 mg conține 1,5 mg rivastigmină.

Fiecare capsulă Rivastigmina HEXAL 3 mg conține 3 mg rivastigmină.

Fiecare capsulă Rivastigmina HEXAL 4,5 mg conține 4,5 mg rivastigmină.

Fiecare capsulă Rivastigmina HEXAL 6 mg conține 6 mg rivastigmină.

Cum arată Rivastigmina HEXAL și conținutul ambalajului

- Rivastigmina HEXAL 1,5 mg capsule, care conțin o pulbere alb-gălbuie până la galben pal, prezintă un capac și un corp de culoare galbenă, inscripționate pe corp „RIV 1,5 mg” cu cerneală roșie.
- Rivastigmina HEXAL 3 mg capsule, care conțin o pulbere alb-gălbuie până la galben pal, prezintă un capac și un corp de culoare portocalie, inscripționate pe corp „RIV 3 mg” cu cerneală roșie.
- Rivastigmina HEXAL 4,5 mg capsule, care conțin o pulbere alb-gălbuie până la galben pal, prezintă un capac și un corp de culoare roșie, inscripționate pe corp „RIV 4,5 mg” cu cerneală albă.
- Rivastigmina HEXAL 6 mg capsule, care conțin o pulbere alb-gălbuie până la galben pal, prezintă un capac roșu și un corp de culoare portocalie, inscripționate pe corp „RIV 6 mg” cu cerneală roșie.

Ele sunt ambalate în blistere disponibile în trei tipuri diferite de ambalaje (a 28, 56 sau 112 capsule), dar este posibil ca acestea să nu fie toate disponibile în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

Fabricantul

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Tel: +34 900 456 856

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτζ31-3042 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

Lietuva

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

2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Hrvatska

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru pacient
Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml soluție orală
rivastigmină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rivastigmina HEXAL și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rivastigmina HEXAL
3. Cum să luați Rivastigmina HEXAL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivastigmina HEXAL
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rivastigmina HEXAL și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Rivastigmina HEXAL este rivastigmina.

Rivastigmina aparține unei clase de substanțe numite inhibitori de colinesterază. La pacienții cu demență Alzheimer sau demență determinată de boala Parkinson, anumite celule nervoase mor în creier, determinând niveluri scăzute ale transmitătorului acetilcolina (o substanță care permite celulelor nervoase să comunice între ele). Rivastigmina acționează prin blocarea enzimelor care desfac acetilcolina: acetilcolinesteraza și butirilcolinesteraza. Prin blocarea acestor enzime, Rivastigmina HEXAL permite creșterea nivelurilor de acetilcolină din creier, ajutând la diminuarea simptomelor bolii Alzheimer și ale demenței asociate cu boala Parkinson.

Rivastigmina HEXAL se utilizează pentru tratamentul al pacienților adulți cu demență Alzheimer ușoară spre moderat severă, o tulburare progresivă a creierului care afectează treptat memoria, capacitatea intelectuală și comportamentul. Capsulele și soluția orală se pot utiliza și în tratamentul demenței la pacienții adulți cu boala Parkinson.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rivastigmina HEXAL

Nu luați Rivastigmina HEXAL

- dacă sunteți alergic la rivastigmină (substanța activă din Rivastigmina HEXAL) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați suferit anterior o reacție a pielii care sugera dermatita de contact alergică, la rivastigmină.

Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Rivastigmina HEXAL.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rivastigmina HEXAL, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți sau ați avut vreodată o afecțiune a inimii, cum ar fi ritm neregulat sau lent al inimii, prelungirea intervalului QTc, antecedente familiale de prelungire a intervalului QTc, torsada vârfurilor sau aveți un nivel scăzut de potasiu sau magneziu în sânge.
- dacă aveți sau ați avut vreodată ulcer gastric activ.
- dacă aveți sau ați avut vreodată dificultăți la urinare.
- dacă aveți sau ați avut vreodată crize convulsive
- dacă aveți sau ați avut vreodată astm bronșic sau o afecțiune respiratorie severă.
- dacă aveți sau ați avut vreodată insuficiență renală.
- dacă aveți sau ați avut vreodată insuficiență hepatică.
- dacă aveți tremor.
- dacă aveți reacții gastrointestinale cum sunt greață, vărsături și diaree. Este posibil să vă deshidratați (să pierdeți prea multe lichide) dacă vărsăturile sau diareea sunt prelungite.
- dacă aveți reacții pe piele, pe întregul corp.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă nu ați luat Rivastigmina HEXAL mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a Rivastigmina HEXAL la copii și adolescenți pentru tratamentul bolii Alzheimer.

Rivastigmina HEXAL împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Rivastigmina HEXAL nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente cu efecte similare cu ale. Rivastigmina HEXAL poate interfera cu medicamentele anticolinergice (medicamente utilizate pentru ameliorarea spasmelor sau a crampelor abdominale, în tratamentul bolii Parkinson sau în prevenirea răului de mișcare).

Rivastigmina HEXAL nu trebuie administrat în același timp cu metoclopramid (un medicament utilizat pentru a ameliora sau preveni greața și vărsăturile). Administrarea concomitentă a celor două medicamente ar putea provoca probleme cum sunt rigiditatea membrelor și tremurul mâinilor.

Dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Rivastigmina HEXAL , spuneți medicului înainte de a vi se administra orice anestezice, deoarece Rivastigmina HEXAL poate amplifica efectele unor relaxante musculare în timpul anesteziei.

Este necesară precauție atunci când Rivastigmina HEXAL este luat împreună cu beta-blocante (medicamente cum sunt atenololul, utilizate pentru a trata hipertensiunea arterială, angina pectorală și alte afecțiuni ale inimii). Administrarea concomitentă a celor două medicamente poate provoca probleme cum sunt încetinirea bătăilor inimii (bradicardie), care să ducă la leșin sau pierderea cunoștinței.

Este necesară precauție atunci când Rivastigmina HEXAL este utilizat împreună cu alte medicamente care vă pot afecta ritmul bătăilor inimii sau sistemul electric al inimii (prelungirea intervalului QT).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, trebuie să se evalueze beneficiul utilizării Rivastigmina HEXAL față de

posibilele efecte asupra fătului dumneavoastră. Rivastigmina HEXAL nu trebuie să fie utilizată în sarcină, decât dacă acest lucru este în mod evident necesar.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Rivastigmina HEXAL .

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță.. Rivastigmina HEXAL poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau când se crește doza. Dacă vă simțiți amețit sau somnolent, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu efectuați orice alte sarcini care necesită atenția dumneavoastră.

Rivastigmina HEXAL conține benzoat și sodiu

Acest medicament conține 1 mg benzoat de sodiu per fiecare ml de soluție orală.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare ml de soluție orală, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Rivastigmina HEXAL

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să începeți tratamentul

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Rivastigmină Hexal să luați.

- Tratamentul începe de obicei cu o doză mică.
- Medicul dumneavoastră vă va crește treptat doza în funcție de modul în care răspundeți la tratament.
- Cea mai mare doză care trebuie luată este de 6 mg (corespunzător la 3 ml) de două ori pe zi.

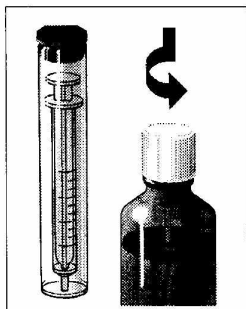
Medicul dumneavoastră va verifica regulat dacă medicamentul funcționează. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza greutatea regulat corporală în timpul administrării acestui medicament.

Dacă nu ați luat Rivastigmina HEXAL mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

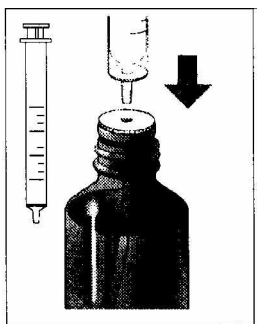
Administrarea acestui medicament

- Spuneți-i însoțitorului că luați Rivastigmină Hexal.
- Pentru a beneficia de efectele medicamentului , luați-l zilnic..
- Luați Rivastigmina HEXAL de două ori pe zi, dimineața și seara, cu alimente.

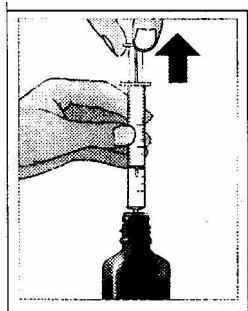
Cum se utilizează acest medicament



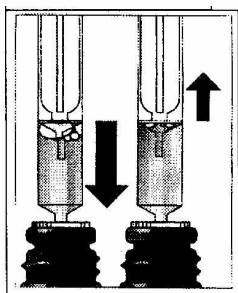
1. Pregătirea flaconului și seringii
 - Îndepărtați seringă din ambalajul protector.
 - Împingeți în jos capacul cu protecție pentru copii pentru a deschide flaconul.



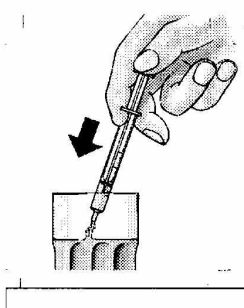
2. Atașarea seringii la flacon
 - Introduceți vârful seringii în deschiderea dopului alb.



3. Umplerea seringii
 - Trageți pistonul în sus până atinge marcajul corect care indică doza pe care medicul dumneavoastră v-a prescris-o.



4. Îndepărtarea bulelor de aer
 - Apăsați trageți pistonul de câteva ori pentru a elimina bulele mari.
 - Prezența câtorva bule mici de aer nu prezintă importanță și nu afectează doza în nici un fel.
 - Verificați dacă doza este corectă.
 - Apoi, îndepărtați siringa de la flacon.



5. Cum să luați medicamentul
 - Înghițiți medicamentul direct din seringă.
 - De asemenea, puteți amesteca medicamentul cu apă într-un pahar mic. Agitați și apoi beți tot amestecul.



6. După utilizarea seringii
 - Ștergeți exteriorul seringii cu un șervețel curat.
 - Apoi reintroduceți siringa în ambalajul ei protector.
 - Închideți flaconul folosind capacul cu protecție pentru copii.

Dacă luați mai multă Rivastigmina HEXAL decât trebuie

Dacă ați luat accidental mai mult Rivastigmină HEXAL decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră. Puteți necesita îngrijire medicală. Unele persoane care au luat accidental mai mult Rivastigmina HEXAL au prezentat greață, vărsături, diaree, tensiune arterială mare și halucinații. De asemenea, poate să apară răirea băților inimii și leșin.

Dacă uitați să luați Rivastigmina HEXAL

Dacă ați uitat să luați doza de Rivastigmina HEXAL , așteptați și administrați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să prezentați mai frecvent reacții adverse când începeți să utilizați medicamentul sau când creșteți doza. De regulă, reacțiile adverse vor dispărea lent pe măsură ce organismul dumneavoastră se obișnuiește cu medicamentul.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Amețeli
- Lipsa poftei de mâncare
- Probleme la nivelul stomacului cum sunt greață, vărsături, diaree

Frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 10)

- Anxietate
- Transpirații
- Dureri de cap
- Arsuri în capul pieptului
- Pierdere în greutate
- Dureri de stomac
- Agitație
- Oboseală sau slăbiciune
- Stare generală de rău
- Tremor sau confuzie
- Apetit scăzut
- Coșmaruri

Mai puțin frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 100)

- Depresie
- Dificultăți în a dormi
- Leșin sau căderi accidentale
- Modificări ale funcției hepatice

Rare (pot afecta maxim 1 persoană din 1.000)

- Durere în piept
- Erupții pe piele, mâncărime
- Accese (convulsii)
- Ulcere de stomac sau intestin

Foarte rare (pot afecta maxim 1 persoană din 10.000)

- Tensiune arterială mare
- Infecții ale căilor urinare
- Vederea unor lucruri care nu există (halucinații)
- Probleme cu ritmul cardiac, cum ar fi ritm prea rapid sau prea lent
- Sângerări gastro-intestinale - sânge în scaun sau vărsături cu sânge
- Inflamația pancreasului – semnele includ durere severă în partea superioară a abdomenului, asociată adesea cu greață sau vărsături
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi determinate din datele disponibile)

- vărsături severe care pot duce la o ruptură a tubului care unește gura și stomacul (esofag)
- Deshidratare (pierderea prea multor lichide)
- Tulburări hepatice (îngălbenirea pielii, a albului ochilor, urină de culoare anormal de închisă sau greață inexplicabilă, vărsături, oboseală și lipsa poftei de mâncare)
- Agresivitate, agitație
- Ritm cardiac neregulat
- Sindromul de Pisa (o afecțiune care implică contracția involuntară a mușchilor, cu îndoirea anormală a corpului și a capului într-o parte)

Pacienți cu demență și boală Parkinson

Acești pacienți prezintă mai frecvent unele reacții adverse. De asemenea, prezintă unele reacții adverse suplimentare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Tremor
- Leșin
- Căderi accidentale

Frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 10)

- Anxietate
- Agitație
- Ritm lent și rapid al inimii
- Dificultate în a dormi
- Prea multă salivă și deshidratare
- Mișcări anormal de încete sau incontroabile
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor și slăbiciune musculară

Mai puțin frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 100)

- Ritm cardiac neregulat și control redus asupra mișcărilor

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate plasturi transdermici și care pot apărea și la administrarea de soluție orală :

Frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 10)

- Febră
- Stare de confuzie severă
- Incontinență urinară (incapacitate de a reține o cantitate adecvată de urină)

Mai puțin frecvente (pot afecta maxim 1 persoană din 100)

- Tensiune scăzută
- Hiperactivitate (nivel crescut de activitate, neliniște)

Frecvență necunoscută (frecvența nu se poate determina din datele disponibile)

- Reacții alergice în locul de aplicare a plasturelui, cum ar fi bășici sau inflamarea pielii

Dacă apar astfel de simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rivastigmine HEXAL

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Rivastigmina HEXAL după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider sau congelat.

A se păstra în poziție verticală.

Utilizați Rivastigmina HEXAL soluție orală în termen de 1 lună de la prima deschidere a flaconului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rivastigmina HEXAL

- Substanța activă este rivastigmină. Fiecare ml conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător la 2 mg rivastigmină bază.
- Celelalte componente sunt: benzoat de sodiu, acid citric, citrat de sodiu, galben de chinolină (E104) și apă purificată. Vezi pct. 2 „Rivastigmina Hexal conține benzoat și sodiu”.

Cum arată Rivastigmina HEXAL și conținutul ambalajului

Rivastigmina HEXAL soluție orală este disponibil sub formă de soluție galbenă, limpede, (2 mg bază/ml) într-un flacon de sticlă brună a 50 ml sau 120 ml, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, însoțit de căptușeală spongioasă, un tub de adâncime și dop care se centrează automat. Soluția orală este însoțită de o seringă pentru dozare orală, ambalată în tub de plastic.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Germania

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germania

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Spania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

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
Γιλντίζ31-3042 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 Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru rivastigmină, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Pe baza datelor din literatura de specialitate care sugerează o relație cauzală între rivastigmină și pleurothotonus, raportând fie o întrerupere a medicamentului (dechallenge pozitiv), fie o reluare a administrării medicamentului (rechallenge), inclusiv o relație doză-efect în unele cazuri și având în vedere un potențial efect de clasă, se recomandă modificarea în consecință a informațiilor despre produs ale produselor care conțin rivastigmină, pentru a include reacția adversă „pleurothotonus”, cunoscută și sub numele de sindromul Pisa.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rivastigmină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin rivastigmină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.