

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**IMMITIS**

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMMITIS 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα.

**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate που αντιστοιχεί σε 2,0 mg βάσης.

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

**ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο διάλυμα.

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**Θεραπευτικές ενδείξεις**

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

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

**Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

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

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

Εναρκτήρια δόση

1,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Προσδιορισμός δόσης

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

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

#### Δόση συντήρησης

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

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

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

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

#### Επανάραξη της θεραπείας

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

#### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω αυξημένης έκθεσης σε περίπτωση ήπιας έως μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας, θα πρέπει να

τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί.

#### Παιδιά

Η rivastigmine δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

#### **Αντενδείξεις**

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

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

σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αφού δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση**

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

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

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία και έμετος μπορεί να εμφανισθούν ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή/και κατά την αύξηση της δοσολογίας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες. Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer μπορεί να χάνουν βάρος. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, συμπεριλαμβανόμενης της rivastigmine, έχουν συσχετισθεί με απώλεια βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά την διάρκεια της αγωγής, το βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται.

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Αλληλεπιδράσεις Με Άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα Και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης**

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

διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξετασθούν εάν χρειάζεται.

Εξ αιτίας των φαρμακοδυναμικών της ενεργειών, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα χολινομιμητικά φάρμακα και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

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

### **Κύηση Και Γαλουχία**

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. Σε επίμυες και κονίκλους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα. Σε μελέτες περιγεννητικής / μεταγεννητικής ανάπτυξης που έγιναν σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη διάρκεια κυοφορίας. Η rivastigmine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

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

### **Επιδράσεις Στην Ικανότητα Οδήγησης Και Χειρισμού Μηχανών**

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

??????????  
??????  
??????  
?? ?????  
?? ?????  
??? ?????

### Ανεπιθύμητες Ενέργειες

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

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με το σύστημα οργάνων και την κατηγορία συχνότητας από MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 (2.2. ??????????, ????????????? ??????????, ?????? ?????????? ?? ??????????)

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

### Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές Συχνές	Ανορεξία Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Συχνές Συχνές	Αϋπνία Άγχος Ανησυχία
Διαταραχές του κεντρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Τρόμος Ζάλη Υπνηλία Πονοκέφαλος Επιδείνωση της νόσου του Parkinson Βραδυκινησία Δυσκινησία Δυστονία

????????  
????????  
????????  
????????  
????????  
????????

?????? ?? ????????

????? ??? ??????  
??????  
??????  
?????? ??????

## IMMITIS

Καρδιακές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Βραδυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Ναυτία Έμετος Διάρροια Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές	Αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Συχνές	Μυϊκή ακαμψία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές Συχνές	Κόπωση και εξασθένιση Βάδισμα μη φυσιολογικό

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

### Πίνακας 3

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

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας δεν συνοδεύονταν με κλινικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με rivastigmine. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά ήταν μεταξύ άλλων ναυτία, έμετος και διάρροια, υπέρταση ή παραισθήσεις. Λόγω του γνωστού πνευμονογαστρικού νευρικού αποτελέσματος των αναστολέων της χολινεστεράσης στον καρδιακό παλμό, μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία και/ή συγκοπτική κρίση. Σε μία περίπτωση σημειώθηκε κατάποση 46 mg. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση, ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών.

### Θεραπεία

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

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

## **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός ATC: N06D A03.

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

Η rivastigmine αλληλεπιδρά με τα ένζυμα-στόχους της σχηματίζοντας σύμπλοκο ομοιοπολικού δεσμού, με αποτέλεσμα την προσωρινή αδρανοποίηση των ενζύμων. Σε νεαρούς υγιείς ανθρώπους, μία από του στόματος δόση 3 mg μειώνει τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά περίπου 40% εντός των πρώτων 1,5 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστηριότητα του ενζύμου επανέρχεται στα αρχικά της επίπεδα περίπου 9 ώρες μετά την επίτευξη του μέγιστου ανασταλτικού αποτελέσματος. Σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer, η αναστολή της AChE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την rivastigmine ήταν δοσοεξαρτώμενη έως τα

6 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δόση που έχει δοκιμασθεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλχολινεστεράσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 14 ασθενών με Νόσο Alzheimer με αγωγή με rivastigmine ήταν όμοια με αυτή της AChE.

#### Κλινικές Μελέτες στην άνοια της νόσου Alzheimer

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

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

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα που αναφέρονται στους ασθενείς οι οποίοι επέδειξαν κλινικώς σημαντική ανταπόκριση, όπως αυτά προέκυψαν από τις 2 μελέτες με ευπροσάρμοστη δοσολογία από τις 3 βασικές πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς για την ήπια έως μετρίως σοβαρή άνοια επί νόσου Alzheimer παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 4. Κλινικά σημαντική βελτίωση σε αυτές τις μελέτες ορίστηκε a priori ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στην ADAS-Cog, βελτίωση στην CIBIC57 Plus ή τουλάχιστον 10% βελτίωση στη PDS.

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

#### **Πίνακας 4**

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

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

#### Κλινικές μελέτες στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson

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

#### Πίνακας 5

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

p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0,001 <sup>1</sup>		<0,007 <sup>2</sup>	
	(n=287) 24,0 ± 10,3	(n=154) 24,5 ± 10,6	(n=289) Δεν εφαρμόζεται	(n=158) Δεν εφαρμόζεται
<b>ITT-LOCF πληθυσμός</b>				
Μέση τιμή αναφοράς ± SD				
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας	3,54 <sup>1</sup>		Δεν εφαρμόζεται	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

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

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

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

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

## Πίνακας 6

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

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

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

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

### Μεταβολισμός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10%). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και *in vitro*, τα μείζονα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ελάχιστα ενέχονται στο μεταβολισμό της rivastigmine. Η ολική κάθαρση της rivastigmine από το πλάσμα ήταν περίπου 130 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,2 mg, ενώ μειώθηκε σε 70 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 2,7 mg.

### Απέκκριση

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

### Ηλικιωμένα άτομα

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

### Άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία

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

### Άτομα με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

Η rivastigmine δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση σε μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*, με μόνη εξαίρεση μία δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, σε δόση  $10^4$  φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική.

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

σύγκριση με τη μέγιστη δόση στον άνθρωπο, εκείνη που επιτεύχθηκε στα πειραματόζωα ήταν περίπου εξαπλάσια.

Στα πειραματόζωα, η rivastigmine διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς επίμους και κονίκλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine.

## **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **Κατάλογος εκδόχων**

Βενζοϊκό νάτριο, Κιτρικό οξύ, Κιτρικό νάτριο, Καθαρό νερό.

### **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Το IMMITIS 2 mg/ml Πόσιμο Διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 1 μηνός από το άνοιγμα της φιάλης.

### **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

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

Να φυλάσσεται σε όρθια θέση.

### **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το πόσιμο διάλυμα συσκευάζεται σε φιάλη των 50 ml ή 120 ml από γυαλί, με βιδωτό πάμα ασφαλείας. Εξωτερικά επικολλάται αυτοκόλλητη ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας. Η φιάλη συσκευάζεται σε κουτί από χαρτόνι και συνοδεύεται από οδηγία χρήσης και δοσιμετρική σύριγγα.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

## **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Verisfield (UK) Ltd**, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK.

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

35871/17-5-2011

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

17/5/2011

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

5/2011