

LASIAM[®]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

1. Εμπορική Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος

LASIAM 1,5 mg, 3,0 mg και 4,5 mg σκληρά καψάκια.

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά

Κάθε καψάκιο περιέχει rivastigmine hydrogen tartrate ισοδύναμη με 1,5 mg, 3,0 mg και 4,5 mg rivastigmine αντίστοιχα.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. Φαρμακοτεχνική μορφή

Σκληρό καψάκιο.

1,5mg: καψάκιο με πράσινο κάλυμμα και λευκό σώμα, το οποίο περιέχει σκόνη λευκή έως υπόλευκη.

3,0mg: καψάκιο με λευκό οπαλίζων κάλυμμα και λευκό οπαλίζων σώμα, το οποίο περιέχει σκόνη λευκή έως υπόλευκη.

4,5mg: καψάκιο με υποκίτρινο οπαλίζων κάλυμμα και υποκίτρινο οπαλίζων σώμα, το οποίο περιέχει σκόνη λευκή έως υπόλευκη.

4. Κλινικές πληροφορίες

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Εναρκτήρια δόση

1,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Προσδιορισμός δόσης

Η εναρκτήρια δόση είναι 1,5 mg δύο φορές ημερησίως. Αν η δόση αυτή γίνει καλά ανεκτή ύστερα από τουλάχιστον δύο εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 3 mg δύο φορές ημερησίως. Αφού διατηρηθεί σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο επί τουλάχιστον 2 εβδομάδες, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαδοχικής αύξησης σε 4,5 mg ημερησίως 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 παραληφθεί 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 ως 6 mg, δύο φορές ημερησίως. Για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού οφέλους, οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρούνται στη μέγιστη και καλά ανεκτή δόση. Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 6 mg δύο φορές ημερησίως.

Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί 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 υπόψη 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.

Επανεναρξη της θεραπείας

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

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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 (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιά

Η rivastigmine δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στην δραστική ουσία, άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του προϊόντος.
- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αφού δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

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

Στην περίπτωση έντονου εμέτου σχετιζόμενου με τη θεραπεία με rivastigmine, πρέπει να γίνεται κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισφάγου (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 (φλεβοκομβοκολπικός 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 δωδεκαδακτύλου 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 τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προδιάθεση για αυτού του είδους τα νοσήματα.

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ως αναστολέας της 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, μπορούν να εξετασθούν εάν χρειάζεται.

Εξαιτίας των φαρμακοδυναμικών της ενεργειών, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηράσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοδυναμικές 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 στην καρδιακή αγωγιμότητα ύστερα από τη συγχορήγηση διγοξίνης και rivastigmine.

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

4.6 Γονιμότητα, Κύηση και γαλουχία

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

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή 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 γιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1

<p>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ σπάνιες</p>	<p>Λοιμώξεις του ουροποιητικού</p>
<p>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές</p>	<p>Ανορεξία</p>
<p>Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες</p>	<p>Ανησυχία Σύγχυση Αϋπνία Κατάθλιψη Παραισθήσεις</p>
<p>Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες</p>	<p>Ζάλη Πονοκέφαλος Υπνηλία Τρόμος Συγκοπή Επιληπτική κρίση Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson)</p>
<p>Καρδιακές διαταραχές Σπάνιες Πολύ σπάνιες</p>	<p>Στηθάγχη Καρδιακή αρρυθμία (π.χ. βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία)</p>
<p>Αγγειακές διαταραχές Πολύ σπάνιες</p>	<p>Υπέρταση</p>
<p>Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές Πολύ συχνές</p>	<p>Ναυτία Έμετος</p>

<p>Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες Μη καθορισμένες</p>	<p>Διάρροια Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος Γαστρεντερική αιμορραγία Παγκρεατίτιδα Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)</p>
<p>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Όχι συχνές</p>	<p>Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες</p>
<p>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Σπάνιες Μη γνωστές</p>	<p>Αυξημένη εφίδρωση Εξάνθημα Κνησμός</p>

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Κόπωση και αδυναμία Κακουχία Πτώση από ατύχημα
Έρευνες Συχνές	Απώλεια βάρους

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

Πίνακας 2

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές Συχνές	Ανορεξία Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Συχνές Συχνές	Αϋπνία Άγχος Ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Τρόμος Ζάλη Υπνηλία Πονοκέφαλος Επιδείνωση της νόσου του Parkinson Βραδυκινησία Δυσκνησία Δυστονία
Καρδιακές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές	Βραδυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή

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

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

Πίνακας 3

Προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανakλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson	Rivastigmine n (%)	Εικονικό φάρμακο n (%)
Σύνολο ασθενών που μελετήθηκαν	362 (100)	179 (100)
Σύνολο ασθενών με προκαθορισμένες Α.Ε.	99 (27,3)	28 (15,6)
Τρόμος	37 (10,2)	7 (3,9)
Πτώση	21 (5,8)	11 (6,1)
Νόσος του Parkinson (επιδείνωση)	12 (3,3)	2 (1,1)
Υπερέκκριση σιέλου	5 (1,4)	0
Δυσκινησία	5 (1,4)	1 (0,6)
Παρκινσονισμός	8 (2,2)	1 (0,6)
Υποκινησία	1 (0,3)	0
Διαταραχές κίνησης	1 (0,3)	0
Δραδυκινησία	9 (2,5)	3 (1,7)
Δυστονία	3 (0,8)	1 (0,6)
Μη φυσιολογικός βηγματισμός	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 εμφανιστεί 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 ημίσειας 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 αντίδοτου δεν συνιστάται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός ATC: N06D A03

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

Η rivastigmine αλληλεπιδρά με τα ένζυμα-στόχους της σχηματίζοντας σύμπλοκο ομοιοπολικού δεσμού, με αποτέλεσμα την προσωρινή αδρανοποίηση των ενζύμων. Σε νεαρούς υγιείς ανθρώπους, μία από του στόματος δόση 3 mg μειώνει τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά περίπου 40% εντός των πρώτων 1,5 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστηριότητα του ενζύμου επανέρχεται στα αρχικά της επίπεδα περίπου 9 ώρες μετά την επίτευξη του μέγιστου ανασταλτικού αποτελέσματος. Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, η αναστολή της AChE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την rivastigmine ήταν δόσοεξαρτώμενη έως τα 6 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δόση που έχει δοκιμαστεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλοχολινεστεράσης 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 καταδειχτεί 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 γιατρό, όπου λαμβάνονται υπ' όψιν στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η PDS (μια αξιολόγηση από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η προσωπική υγιεινή, η λήψη τροφής, το ντύσιμο, οι δουλειές του νοικοκυριού όπως τα ψώνια, η διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, καθώς και η συμμετοχή σε δραστηριότητες που σχετίζονται με την ικανότητα χειρισμού χρημάτων κ.λ.π.).

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

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα που αναφέρονται στους ασθενείς οι οποίοι επέδειξαν κλινικώς σημαντική ανταπόκριση, όπως αυτά προέκυψαν από τις 2 μελέτες με ευπροσάρμοστη δοσολογία από τις 3 βασικές πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς για την ήπια ως μετρίως σοβαρή άνοια επί νόσου Alzheimer παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 4. Κλινικά σημαντική βελτίωση σε αυτές τις μελέτες ορίστηκε a priori ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στην ADAS-Cog βελτίωση στην CIBIC-Plus ή τουλάχιστον 10% βελτίωση στην 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, καμία επιδείνωση στην CIBIC-plus και καμία επιδείνωση στην PDS. Η μέση πραγματική ημερήσια δόση για αυτούς που ανταποκρίνονται στην ομάδα των 6-12 mg, σύμφωνα με αυτό τον ορισμό, ήταν 9,3 mg. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν σε

αυτή την ένδειξη ποικίλλουν και άμεσες συγκρίσεις των αποτελεσμάτων για διαφορετικούς θεραπευτικούς παράγοντες δεν έχουν ισχύ.

Πίνακας 4

	Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση (%)			
	Πρόθεση για θεραπεία	Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης		
Μέτρο ανταπόκρισης	Rivastigmine 6-12mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12mg 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 στην ADAS-Cog χωρίς επιδείνωση στην CIBIC- Plus και στην PDS	10*	6	12**	6

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

Κλινικές Μελέτες στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson

Η αποτελεσματικότητα της rivastigmine στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson έχει αποδειχτεί σε μια 24-εβδομάδων πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο αρχική μελέτη και στην ανοιχτή 24-εβδομάδων φάση επέκτασης της. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10-24. Η

αποτελεσματικότητα έχει αποδειχτεί με τη χρήση δύο ανεξάρτητων κλιμάκων οι οποίες αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της 6-μηνιαίας περιόδου θεραπείας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5 παρακάτω: το ADAS-Cog, η μέτρηση της γνωστικής λειτουργίας και η συνολική μέτρηση ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Πίνακας 5

Άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Εικονικό φάρμακο
ITT + RDO πληθυσμός	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	2,88 ¹ <0,001 ¹		Δεν εφαρμόζεται ² <0,007	
ITT-LOCF πληθυσμός	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας p-value έναντι	3,54 ¹ <0,001 ¹		Δεν εφαρμόζεται ² <0,001	

εικονικού φαρμάκου		
-----------------------	--	--

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

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

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

LOCF: Last Observation Carried Forward: Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

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

Διαφορά προσαρμοσμένης θεραπείας p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	4,73 ¹ 0,002 ¹	2,14 ¹ 0,010 ¹
---	---	---

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση: η rivastigmine απορροφάται ταχέως και πλήρως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας περίπου. Ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης 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 μια δόση των 3 mg είναι περίπου 36% ± 13%. Η χορήγηση rivastigmine μαζί με το φαγητό καθυστερεί την απορρόφηση (t^{\max}) κατά 90 λεπτά, ενώ μειώνει την C^{\max} και αυξάνει την AUC κατά περίπου 30%.

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

Μεταβολισμός: η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς (χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 1 ώρα), κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς τον αποκαρβαμυλιωμένο μεταβολίτη. *In vitro*, ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10%). 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 ως 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 στην AUC της rivastigmine σε άτομα με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά στοιχεία 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 μια δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, σε δόση 10⁴ φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική.

Δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σε μελέτες που έγιναν σε ποντικούς και επίμυες με τη μέγιστη ανεκτή δόση, παρόλο που η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν χαμηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο. Όταν έγινε κανονικοποίηση ως προς την επιφάνεια σώματος, η έκθεση στη rivastigmine και στους 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 επίμυες και κονίκλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

1.5 mg: ζελατίνη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, κυανό (E131), διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο κινολίνης (E104) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

3.0 mg: ζελατίνη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

4.5 mg: ζελατίνη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο (E110) και κίτρινο κινολίνης (E104).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blisters PVC/αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασίας: 28 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GAP A.E.

Αγησιλάου 46, 17341 Αγ. Δημήτριος, Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ