**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rivastigmin/Zentiva 4,6 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο

Rivastigmin/Zentiva 9,5 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο απελευθερώνει 4,6 mg ριβαστιγμίνης ανά 24 ώρες. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο των 4,6 cm2 περιέχει 6,9 mg ριβαστιγμίνης.

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο απελευθερώνει 9,5 mg ριβαστιγμίνης ανά 24 ώρες. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο των 9,2 cm2 περιέχει 13,8 mg ριβαστιγμίνης.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διαδερμικό έμπλαστρο

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο είναι ένα λεπτό, πολλαπλών επιστρώσεων διαδερμικό έμπλαστρο. Το εξωτερικό του οπίσθιου στρώματος είναι χρώματος ταμπά.

Κάθε έμπλαστρο φέρει εκτυπωμένη σε πορτοκαλί χρώμα την ένδειξη «RIV‑TDS 4.6 mg/24 h».

Κάθε έμπλαστρο φέρει εκτυπωμένη σε πορτοκαλί χρώμα την ένδειξη «RIV‑TDS 9.5 mg/24 h».

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της άνοιας Alzheimer. Η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Όπως με κάθε θεραπεία για ασθενείς με άνοια, η χορήγηση θεραπείας με ριβαστιγμίνη θα πρέπει να αρχίζει μόνο εφ’ όσον υπάρχει κάποιο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα παρακολουθεί τη τακτική λήψη του φαρμάκου και τη θεραπεία.

Δοσολογία

|  |  |
| --- | --- |
| **Διαδερμικά έμπλαστρα** | **Ρυθμός αποδέσμευσης ριβαστιγμίνης *in vivo* ανά 24 ώρες** |
| Rivastigmin/Zentiva 4,6 mg/24 h | 4,6 mg |
| Rivastigmin/Zentiva 9,5 mg/24 h | 9,5 mg |
| Ριβαστιγμίνη 13,3 mg/24 h\* | 13,3 mg |

\* Η δόση περιεκτικότητας 13,3 mg/24 h δεν μπορεί να επιτευχθεί με αυτό το προϊόν. Για καταστάσεις στις οποίες πρέπει να χρησιμοποιηθεί αυτή η περιεκτικότητα, παρακαλείστε να αναζητήσετε άλλα προϊόντα ριβαστιγμίνης για τα οποία είναι διαθέσιμα διαδερμικά έμπλαστρα περιεκτικότητας 13,3 mg/24h.

Εναρκτήρια δόση

Η έναρξη της θεραπείας γίνεται με 4,6 mg/24 h.

Δόση συντήρησης

Αν η δόση αυτή γίνει καλά ανεκτή ύστερα από τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες θεραπείας σύμφωνα με το θεράποντα ιατρό, η δόση των 4,6 mg/24 h πρέπει να αυξηθεί σε 9,5 mg/24 h, η οποία αποτελεί την ημερήσια συνιστώμενη αποτελεσματική δόση, που πρέπει να συνεχισθεί για όσο διάστημα εξακολουθεί να επιδεικνύεται θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή.

Κλιμάκωση της δόσης

Το 9,5 mg/24 h αποτελεί τη συνιστώμενη ημερήσια αποτελεσματική δόση, η οποία πρέπει να συνεχισθεί για όσο διάστημα εξακολουθεί να επιδεικνύεται θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή. Αν η δόση αυτή γίνει καλά ανεκτή και μόνο μετά από τουλάχιστον έξι μήνες θεραπείας με 9,5 mg/24 h, ο θεράπων γιατρός θα μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε 13,3 mg/24 h σε ασθενείς που παρουσίασαν μια σημαντική γνωστική (π.χ. μείωση στη MMSE) ή/και λειτουργική έκπτωση (κατά την κρίση του ιατρού) ενόσω λάμβαναν τη συνιστώμενη ημερήσια αποτελεσματική δόση των 9,5 mg/24 h (βλ. παράγραφο 5.1).

Το κλινικό όφελος της ριβαστιγμίνης πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει επίσης να εξετάζεται εφόσον δεν υπάρχει πλέον θεραπευτικό αποτέλεσμα στην βέλτιστη δοσολογία.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν εμφανισθούν γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις έως ότου αυτές υποχωρήσουν. Η θεραπεία με διαδερμικό έμπλαστρο μπορεί να συνεχισθεί στην ίδια δόση εάν η διακοπή δεν έγινε για περισσότερο από τρεις ημέρες. Διαφορετικά η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει με 4,6 mg/24 h.

Αλλαγή από καψάκια ή πόσιμο διάλυμα σε διαδερμικά έμπλαστρα

Με βάση τη συγκρίσιμη έκθεση ανάμεσα σε από του στόματος και διαδερμική ριβαστιγμίνη (βλ. παράγραφο 5.2), ασθενείς σε θεραπεία με καψάκια ή πόσιμο διάλυμα ριβαστιγμίνης μπορούν να μεταβούν σε Rivastigmin/Zentiva διαδερμικά έμπλαστρα ως ακολούθως:

• Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 3 mg/ημέρα από του στόματος ριβαστιγμίνη μπορεί να μεταβεί σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.

• Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 6 mg/ημέρα από του στόματος ριβαστιγμίνη μπορεί να μεταβεί σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.

• Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε σταθερή και καλά ανεκτή δοσολογία 9 mg/ημέρα από του στόματος ριβαστιγμίνη μπορεί να μεταβεί σε διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h. Εάν η από του στόματος δοσολογία των 9 mg/ημέρα δεν υπήρξε σταθερή και καλά ανεκτή, συνιστάται η μετάβαση σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.

• Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 12 mg/ημέρα από του στόματος ριβαστιγμίνη μπορεί να μεταβεί σε διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h.

Μετά την αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h, και εφόσον αυτά είναι καλώς ανεκτά μετά από ελάχιστη διάρκεια θεραπείας τεσσάρων εβδομάδων, η δόση των 4,6 mg/24 h πρέπει να αυξηθεί σε 9,5 mg/24 h, που είναι και η συνιστώμενη αποτελεσματική δόση.

Συνιστάται να τοποθετηθεί το πρώτο διαδερμικό έμπλαστρο την ημέρα μετά την τελευταία από του στόματος δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

• Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ριβαστιγμίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer.

• Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg: Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την τιτλοποίηση ασθενών με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg σε δόσεις άνω της συνιστώμενης αποτελεσματικής δόσης των 9,5 mg/24 h (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να είναι περισσότερο πιθανή η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

• Ηπατική δυλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λόγω αυξημένης έκθεσης σε αυτό τον πληθυσμό όπως παρατηρείται με τις από του στόματος μορφές, θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

• Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λόγω αυξημένης έκθεσης σε αυτό τον πληθυσμό όπως παρατηρείται με τις από του στόματος μορφές, θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα διαδερμικά έμπλαστρα πρέπει να εφαρμόζονται μια φορά ημερησίως, σε καθαρό, ξηρό, χωρίς τρίχωμα, ανέπαφο, υγιές δέρμα στην άνω ή κάτω ράχη, στον άνω βραχίονα ή θώρακα, σε μέρος στο οποίο δεν θα υπάρξει τριβή με εφαρμοστά ενδύματα. Δε συνιστάται να τοποθετηθεί το διαδερμικό έμπλαστρο στον μηρό ή στην κοιλιακή χώρα λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας της ριβαστιγμίνης που παρατηρείται όταν το διαδερμικό έμπλαστρο τοποθετείται σε αυτές τις περιοχές του σώματος.

Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν πρέπει να τοποθετείται σε δέρμα που είναι ερυθρό, ερεθισμένο ή πληγωμένο. Επανατοποθέτηση στην ίδια ακριβώς περιοχή του δέρματος εντός 14 ημερών πρέπει να αποφεύγεται για να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος ερεθισμού του δέρματος.

**Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να λάβουν τις κατάλληλες σημαντικές οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή:**

• Το έμπλαστρο της προηγούμενης ημέρας πρέπει να αφαιρείται πριν την εφαρμογή ενός καινούριου καθημερινά (βλ. παράγραφο 4.9).

• Το διαδερμικό έμπλαστρο πρέπει να αντικαθίσταται από ένα καινούργιο μετά από 24 ώρες. Μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο ένα διαδερμικό έμπλαστρο κάθε φορά (βλ. παράγραφο 4.9).

• Το έμπλαστρο πρέπει να κρατηθεί πιεσμένο σταθερά προς τα κάτω για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα χρησιμοποιώντας την παλάμη του χεριού, μέχρι οι άκρες να προσκολλήσουν καλά.

• Εάν το έμπλαστρο αποκολληθεί, πρέπει να εφαρμοσθεί ένα καινούριο για το υπόλοιπο της ημέρας, και έπειτα να αντικατασταθεί την ίδια ώρα ως συνήθως την επόμενη ημέρα.

• Το έμπλαστρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνθήκες καθημερινότητας, συμπεριλαμβανομένων μπάνιου και σε ζεστό καιρό.

• Το έμπλαστρο δεν πρέπει να εκτίθεται σε οποιεσδήποτε εξωτερικές πηγές θερμότητας (π.χ. υπερβολική ηλιακή ακτινοβολία, ατμόλουτρα, συσκευές τεχνητού μαυρίσματος) για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

• Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν πρέπει να τεμαχίζεται.

**4.3 Αντενδείξεις**

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ριβαστιγμίνη, σε άλλα καρβαμιδικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενο ιστορικό αντιδράσεων της θέσης εφαρμογής ενδεικτικό πιθανής αλλεργικής δερματίτιδας από επαφή με έμπλαστρο ριβαστιγμίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων αυξάνει γενικά με τις μεγαλύτερες δόσεις, ιδιαίτερα σε αλλαγή δοσολογίας. Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για περισσότερες από τρεις μέρες, η επανέναρξη θα πρέπει να γίνεται με 4,6 mg/24 h.

Λανθασμένη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και λάθη στην δοσολογία τα οποία οδηγούν σε υπερδοσολογία

Λανθασμένη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και λάθη στην δοσολογία του διαδερμικού εμπλάστρου ριβαστιγμίνης είχαν ως αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάποιες περιπτώσεις χρειάστηκε η παραμονή στο νοσοκομείο, και σπάνια οδήγησαν στον θάνατο (βλ. παράγραφο 4.9). Οι περισσότερες περιπτώσεις λανθασμένης χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και λαθών στην δοσολογία αφορούσαν περιστατικά όπου δεν είχε αφαιρεθεί το παλαιό έμπλαστρο για να εφαρμοσθεί ένα καινούριο και χρήση πολλαπλών εμπλάστρων ταυτόχρονα. Στους ασθενείς και τους φροντιστές τους πρέπει να δίνονται οι σημαντικές οδηγίες για τη χορήγηση του διαδερμικού εμπλάστρου ριβαστιγμίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος και διάρροια είναι δοσοεξαρτώμενες, και μπορεί να εμφανισθούν κατά την έναρξη της θεραπείας ή/και κατά την αύξηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα αφυδάτωσης από παρατεταμένο έμετο ή διάρροια μπορούν να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης εάν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η αφυδάτωση μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές συνέπειες.

Απώλεια βάρους

Ασθενείς με τη νόσο Alzheimer μπορεί να χάσουν βάρος ενώ λαμβάνουν αναστολείς χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της ριβαστιγμίνης. Το βάρος του ασθενή πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απαιτείται προσοχή όταν τα διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmin/Zentiva συνταγογραφούνται:

• σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας

(φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός) (βλ. παράγραφο 4.8),

• σε ασθενείς με ενεργά γαστρικά έλκη ή έλκη του δωδεκαδάκτυλου ή ασθενείς που εμφανίζουν προδιάθεση σε τέτοια νοσήματα γιατί η ριβαστιγμίνη ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένες εκκρίσεις γαστρικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8),

• σε ασθενείς με προδιάθεση απόφραξης των ουροφόρων οδών και επιληπτικών κρίσεων, γιατί οι χολινομιμητικές ενώσεις ενδέχεται να επαγάγουν ή να επιδεινώνουν αυτά τα νοσήματα,

• σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου.

Δερματικές αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής

Δερματικές αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής μπορεί να εμφανιστούν με έμπλαστρα ριβαστιγμίνης και είναι συνήθως ήπιας έως μέτριας έντασης. Θα πρέπει να δίνονται οι κατάλληλες οδηγίες στους ασθενείς και τους φροντιστές.

Αυτές οι αντιδράσεις δεν αποτελούν από μόνες τους ένδειξη ευαισθητοποίησης. Ωστόσο, η χρήση εμπλάστρου ριβαστιγμίνης μπορεί να οδηγήσει σε αλλεργική δερματίτιδα από επαφή.

Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής εξαπλώνονται πέρα από το μέγεθος του εμπλάστρου, σε περίπτωση σημείων πιο έντονης τοπικής αντίδρασης (π.χ. αυξανόμενο ερύθημα, οίδημα, βλατίδες, φυσαλλίδες) και σε περίπτωση που τα συμπτώματα δε βελτιώνονται σημαντικά εντός 48 ωρών μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου, θα πρέπει να θεωρηθεί πιθανή η αλλεργική δερματίτιδα από επαφή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής που υποδηλώνουν αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο ριβαστιγμίνης και οι οποίοι εξακολουθούν να χρειάζονται θεραπεία με ριβαστιγμίνη θα πρέπει να μεταβούν σε από του στόματος θεραπεία με ριβαστιγμίνη μόνο μετά από μια αρνητική δοκιμασία αλλεργίας και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Είναι πιθανόν μερικοί ασθενείς ευαισθητοποιημένοι στη ριβαστιγμίνη μετά από έκθεση σε έμπλαστρο ριβαστιγμίνης να μη μπορούν να λάβουν ριβαστιγμίνη σε οποιαδήποτε μορφή.

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά για ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισαν γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη χορήγηση ριβαστιγμίνης, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (από του στόματος, διαδερμικά). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η ριβαστιγμίνη μπορεί να επιδεινώσει ή να προκαλέσει εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό διαδερμικών εμπλάστρωνRivastigmin/Zentiva (βλ. παράγραφο 5.3). Μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου τα χέρια πρέπει να πλένονται με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια ή εάν τα μάτια γίνουν κόκκινα μετά τον χειρισμό του εμπλάστρου, ξεπλύνετε αμέσως με μπόλικο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν.

Ειδικοί πληθυσμοί

• Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και έχουν περισσότερες πιθανότητες διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2). Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση και παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπερβολική ναυτία ή έμετος) και να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δόσης συντήρησης σε διαδερμικό έμπλαστρο 4,6 mg/24 h εάν εμφανιστούν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

• Ηπατική δυσλειτουργία: Ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Εξετάστε την πιθανότητα χρήσης του διαδερμικού εμπλάστρου 4,6 mg/24 h τόσο ως δοσολογία έναρξης όσο και ως **μέγιστη** δοσολογία στους ασθενείς αυτούς.

• Νεφρική δυσλειτουργία: Ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Εξετάστε την πιθανότητα χρήσης του διαδερμικού εμπλάστρου 4,6 mg/24 h τόσο ως δοσολογία έναρξης όσο και ως **μέγιστη** δοσολογία στους ασθενείς αυτούς.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης.

Ως αναστολέας της χολινεστεράσης, η ριβαστιγμίνη ενδέχεται να ενισχύσει υπερβολικά 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 ριβαστιγμίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλες χολινομιμητικές ουσίες και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

Ταυτόχρονη χορήγηση ριβαστιγμίνης με κοινώς συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντιόξινα, αντιεμετικά, αντιδιαβητικά, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά, βήτα-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ινότροπους παράγοντες, φάρμακα για τη στηθάγχη, μη-στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, οιστρογόνα, αναλγητικά, βενζοδιαζεπίνες και αντιϊσταμινικά, δε συσχετίστηκαν με αλλαγή στην κινητική της ριβαστιγμίνης ή με αυξημένο κίνδυνο για κλινικά σημαντικά ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

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

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δε διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην ριβαστιγμίνη. Σε μελέτες περιγεννητικής / μεταγεννητικής ανάπτυξης που έγιναν σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη διάρκεια κυοφορίας. Η ριβαστιγμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Σε αρουραίους και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη των εμβρύων, παρά μόνον σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η νόσος Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να επηρεάσει δυσμενώς την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η ριβαστιγμίνη μπορεί να προκαλέσει συγκοπή ή παραλήρημα. Συνεπώς, η ριβαστιγμίνη 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 των ασθενών με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με ριβαστιγμίνη από τον θεράποντα ιατρό.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Δερματικές αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής (συνήθως ήπιο έως μέτριο ερύθημα της θέσης εφαρμογής), είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τη χρήση του διαδερμικού εμπλάστρου ριβαστιγμίνης. Οι επόμενες συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσης περιλαμβανομένων ναυτίας και έμετου.

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

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε 854 ασθενείς με άνοια Alzheimer οι οποίοι έλαβαν θεραπεία σε τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία κλινικές μελέτες με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης για χρονική διάρκεια 24‑48 εβδομάδων και από μετεγκριτικά δεδομένα.

**Πίνακας 1**

**Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Συχνές Ουρολοίμωξη

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Συχνές Ανορεξία, μειωμένη όρεξη

Όχι συχνές Αφυδάτωση

**Ψυχιατρικές διαταραχές**

Συχνές Άγχος, κατάθλιψη, παραλήρημα, διέγερση

Όχι συχνές Επιθετικότητα

Μη γνωστές Ψευδαίσθηση, ανησυχία

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συχνές Κεφαλαλγία, συγκοπή, ζάλη

Όχι συχνές Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα

Πολύ σπάνιες Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Μη γνωστές Επιδείνωση της νόσου Parkinson, κρίση

**Καρδιακές διαταραχές**

Όχι συχνές Βραδυκαρδία

Μη γνωστές Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

**Αγγειακές διαταραχές**

Μη γνωστές Υπέρταση

**Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Συχνές Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος

Όχι συχνές Γαστρικό έλκος

Μη γνωστές Παγκρεατίτιδα

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Μη γνωστές Ηπατίτιδα, αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές Εξάνθημα

Μη γνωστές Κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα, κνίδωση, κυστίδια, αλλεργική δερματίτιδα, γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Συχνές Ακράτεια ούρων

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Συχνές Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής (π.χ. ερύθημα της θέσης εφαρμογής, κνησμός της θέσης εφαρμογής, οίδημα της θέσης εφαρμογής, δερματίτιδα της θέσης εφαρμογής, ερεθισμός της θέσης εφαρμογής), καταστάσεις εξασθένισης (π.χ. κόπωση, εξασθένιση), πυρεξία, σωματικό βάρος μειωμένο Σπάνιες Πτώση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατά τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων από 13,3 mg/24 h στην πιο πάνω αναφερόμενη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η εμφάνιση αϋπνίας και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν συχνότερη παρά

με 13,3 mg/24 h ή εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας συσχετισμό της δόσης με το αποτέλεσμα. Εντούτοις, αυτά τα περιστατικά δεν εμφανίσθηκαν σε ψηλότερη συχνότητα με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 13,3 mg/24 h σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μόνο με καψάκια και πόσιμο διάλυμα ριβαστιγμίνης και όχι σε κλινικές μελέτες με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης: υπνηλία, αίσθημα κακουχίας, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση αυξημένη (συχνές)· δωδεκαδακτυλικά έλκη, στηθάγχη (σπάνιες)· αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (πολύ σπάνιες)· και κάποια περιστατικά έντονου έμετου είχαν συσχετισθεί με ρήξη του οισοφάγου (μη γνωστές).

***Ερεθισμός δέρματος***

Σε μια 24 εβδομάδων διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, οι δερματικές αντιδράσεις μετρούνταν σε κάθε επίσκεψη χρησιμοποιώντας μια κλίμακα αξιολόγησης δερματικών ερεθισμών η οποία αξιολογούσε τον βαθμό ερυθήματος, οιδήματος, απολέπισης, σχισμών, κνησμού και πόνου/κεντρίσματος/καύσου στην περιοχή εφαρμογής. Το σύμπτωμα το οποίο παρατηρήθηκε πιο συχνά ήταν το ερύθημα το οποίο στην μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών εξαφανιζόταν εντός 24 ωρών. Στη 24 εβδομάδων διπλή-τυφλή μελέτη, τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν πιο συχνά (κλίμακα αξιολόγησης δερματικών ερεθισμών) με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h, ήταν πολύ ελαφρύ (21,8%), ήπιο (12,5%) ή μέτριο (6,5%) ερύθημα, ή πολύ ελαφρύς (11,9%), ήπιος (7,3%) ή μέτριος (5,0%) κνησμός. Τα σοβαρά συμπτώματα τα οποία παρατηρήθηκαν πιο συχνά με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h ήταν κνησμός (1,7%) και ερύθημα (1,1%). Οι περισσότερες δερματικές αντιδράσεις ήταν περιορισμένες στην περιοχή εφαρμογής και οδήγησαν σε διακοπή σε μόνο 2,4% των ασθενών της ομάδας σε θεραπεία με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h.

Σε μια 48 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική δοκιμή, τα περιστατικά ερεθισμού του δέρματος καταχωρήθηκαν ως αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που έγιναν από τους ασθενείς ή τα άτομα που τους φροντίζουν. Τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά ερεθισμού του δέρματος κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες της διπλής-τυφλής περιόδου με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 13,3 mg/24 h και διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h, ήταν αντίστοιχα ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής (5,7% έναντι 4,6%) και κνησμός στην περιοχή εφαρμογής (3,6% έναντι 2,8%). Τα ποσοστά μειώθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας των διαδερμικών εμπλάστρων ριβαστιγμίνης 13,3 mg/24 h και των διαδερμικών εμπλάστρων ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h με την πάροδο του χρόνου (>24 εβδομάδες): ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής (0,8% έναντι 1,6%) και κνησμός στην περιοχή εφαρμογής (0,4% έναντι 1,2%) αντίστοιχα. Ο κνησμός στην περιοχή εφαρμογής οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1,1% των ασθενών από κάθε ομάδα θεραπείας κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων συνολικά της διπλά-τυφλής φάσης της θεραπείας. Οι αντιδράσεις στην περιοχή εφαρμογής ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και βαθμολογήθηκαν ως σοβαρές σε λιγότερο από 2% των ασθενών.

Μια άμεση σύγκριση του ποσοστού των περιστατικών ερεθισμού του δέρματος που αναφέρθηκαν σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί λόγω της διαφοράς στις μεθόδους συλλογής των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Τα περισσότερα περιστατικά ακούσιας υπέρβασης της δοσολογίας με από του στόματος ριβαστιγμίνη δεν έχουν συσχετισθεί με κλινικά σημεία ή συμπτώματα και σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με ριβαστιγμίνη. Όπου σημειώθηκαν συμπτώματα, αυτά περιελάμβαναν ναυτία, έμετο 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 από του στόματος ριβαστιγμίνης. Ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση ο ασθενής ανένηψε πλήρως εντός 24 ωρών. Στην μετεγκριτική εμπειρία έχει αναφερθεί υπερδοσολογία με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης ως συνέπεια λανθασμένης χρήσης/ λανθασμένης δοσολογίας (εφαρμογή πολλαπλών διαδερμικών εμπλάστρων ταυτόχρονα). Τα συνηθισμένα συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας που σχετίζονται με από του στόματος μορφές ριβαστιγμίνης.

Θεραπεία

Δεδομένου ότι ο χρόνος ημισείας ζωής της ριβαστιγμίνης στο πλάσμα είναι περίπου 3,4 ώρες και η διάρκεια αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης είναι περίπου 9 ώρες, σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής υπερδοσολογίας συνιστάται να αφαιρεθούν αμέσως όλα τα διαδερμικά έμπλαστρα Rivastigmin/Zentiva και να μη τοποθετηθεί άλλο διαδερμικό έμπλαστρο για τις επόμενες 24 ώρες. Σε υπερδοσολογία που συνοδεύεται από έντονη ναυτία και έμετο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικών. Συμπτωματική θεραπεία για άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να χορηγείται όπως απαιτείται.

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

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, φάρμακα κατά της άνοιας, αναστολέας χολινεστεράσης

Kωδικός ATC: Ν06DΑ03

Η ριβαστιγμίνη είναι ένας αναστολέας της ακετυλο- και βουτυρυλοχολινεστεράσης καρβαμιδικού 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 ριβαστιγμίνη ενδέχεται να έχει βελτιωτική δράση σε γνωσιακά ελλείμματα χολινεργικής μεσολάβησης στην άνοια που σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer.

Η ριβαστιγμίνη 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 της πρώτης 1,5 ώρας μετά τη χορήγηση. Η δραστικότητα 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 από του στόματος χορηγούμενη ριβαστιγμίνη ήταν δοσοεξαρτώμενη έως τα 6 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δόση που έχει δοκιμασθεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλοχολινεστεράσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 14 ασθενών με νόσο Alzheimer σε αγωγή με από του στόματος ριβαστιγμίνη ήταν παρόμοια με την αναστολή της δράσης της AChE.

**Κλινικές μελέτες στην άνοια Alzheimer**

Η αποτελεσματικότητα των διαδερμικών εμπλάστρων ριβαστιγμίνης σε ασθενείς με άνοια Alzheimer έχει καταδειχθεί σε μια 24 εβδομάδων διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κύρια μελέτη και στη ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασής της και σε μια 48 εβδομάδων διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη.

*24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη*

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη είχαν βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10‑20. Η αποτελεσματικότητα καταδείχθηκε με τη χρήση ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν σε περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται η ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, μια δοκιμασία μέτρησης της γνωστικής λειτουργίας βάσει της απόδοσης) και η ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Clinician’s Global Impression of Change, μια πλήρης συνολική αξιολόγηση του ασθενή από τον ιατρό, όπου λαμβάνονται υπόψη στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η ADCS-ADL (Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, 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). Τα αποτελέσματα των τριών αυτών εργαλείων αξιολόγησης κατά τις 24 εβδομάδες συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Πληθυσμός ITT-LOCF** | **Διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h N = 251** | **Καψάκια ριβαστιγμίνης 12 mg/ημέρα N = 256** | **Εικονικό φάρμακο**  **N = 282** |
| **ADAS-Cog** |  |  |  |
|  | (n=248) | (n=253) | (n=281) |
| Μέση τιμή αναφοράς ± SD | 27,0 ± 10,3 | 27,9 ± 9,4 | 28,6 ± 9,9 |
| Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD | -0,6 ± 6,4 | -0,6 ± 6,2 | 1,0 ± 6,8 |
| p-value έναντι εικονικού φαρμάκου | 0,005\*1 | 0,003\*1 |  |
| **ADCS-CGIC** |  |  |  |
|  | (n=248) |  | (n=278) |
| Μέση τιμή αναφοράς ± SD | 3,9 ± 1,20 | 3,9 ± 1,25 | 4,2 ± 1,26 |
| p-value έναντι εικονικού φαρμάκου | 0,010\*2 | 0,009\*2 |  |
| **ADCS-ADL** |  |  |  |
|  | (n=247) |  | (n=281) |
| Μέση τιμή αναφοράς ± SD | 50,1 ± 16,3 | 49,3 ± 15,8 | 49,2 ± 16,0 |
| Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD | -0,1 ± 9,1 | -0,5 ± 9,5 | -2,3 ± 9,4 |
| p-value έναντι εικονικού φαρμάκου | 0,013\*1 | 0,039\*1 |  |

\* p≤0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου

ITT: Intent-To-Treat: Πρόθεση για Θεραπεία· LOCF: Last Observation Carried Forward: Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε

1 Βάσει ΑΝCOVA (Ανάλυση Συνδιακύμανσης) με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την τιμή αναφοράς ως συμμεταβλητότητα. Αρνητικές αλλαγές ADAS-Cog υποδεικνύουν βελτίωση. Θετικές αλλαγές ADCS-ADL υποδεικνύουν βελτίωση.

2 Με βάση την δοκιμασία CMH (δοκιμασία van Elteren) αποκλεισμός χώρας. Τιμές ADCS-CGIC <4 υποδεικνύουν βελτίωση.

Τα αποτελέσματα των ασθενών με κλινικά σημαντική ανταπόκριση σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 24 εβδομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Κλινικά σημαντική βελτίωση ορίστηκε εκ των προτέρων ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στην ADAS-Cog, μη επιδείνωση στην ADCS-CGIC και μη επιδείνωση στην ADCS-ADL.

**Πίνακας 3**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Ασθενείς με κλινικά σημαντική ανταπόκριση (%)** | | |
| **Πληθυσμός ITT-LOCF** | **Διαδερμικά έμπλαστρα**  **ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h**  **N = 251** | **Καψάκια**  **ριβαστιγμίνης 12 mg/ημέρα**  **N = 256** | **Εικονικό φάρμακο**  **N = 282** |
| **Βελτίωση σε τουλάχιστον 4 σημεία στη ADAS-Cog χωρίς επιδείνωση στις ADCS-CGIC και ADCS-ADL**  p-value έναντι εικονικού φαρμάκου | 17,4  0,037\* | 19,0  0,004\* | 10,5 |

\* p≤0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου

Όπως υποστηρίζεται από το διαμερισματικό μοντέλο τα διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h κατέδειξαν έκθεση παρόμοια με αυτή η οποία παρέχεται από μια από του στόματος χορήγηση 12 mg/ημέρα.

*Ελεγχόμενη με δραστικό συγκριτικό φάρμακο μελέτη 48 εβδομάδων*

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη ελεγχόμενη με δραστικό συγκριτικό φάρμακο μελέτη είχαν μια αρχική βαθμολογία MMSE (Εξέταση Ελάχιστης-Νοητικής Κατάστασης) 10-24. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των διαδερμικών εμπλάστρων 13,3 mg/24 h σε σχέση με τα διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h κατά τη διάρκεια μιας 48 εβδομάδων διπλής-τυφλής θεραπευτικής φάσης σε ασθενείς με νόσο Alzheimer που παρουσίασαν λειτουργική και γνωστική έκπτωση μετά από μια αρχική ανοικτής επισήμανσης θεραπευτική φάση 24‑48 εβδομάδων ενόσω λάμβαναν δόση συντήρησης με διαδερμικό έμπλαστρο 9,5 mg/24 h. Η λειτουργική έκπτωση εκτιμήθηκε από τον ερευνητή και η γνωστική έκπτωση καθορίστηκε ως μια μείωση της βαθμολογίας MMSE κατά >2 βαθμούς από την προηγούμενη επίσκεψη ή >3 βαθμούς από την έναρξη της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί με τη χρήση των ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, μια δοκιμασία μέτρησης της γνωστικής λειτουργίας βάσει της απόδοσης), και ADCS-IADL (Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) που αξιολογεί καθοριστικής σημασίας δραστηριότητες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τη διαχείριση χρημάτων, προετοιμασία γεύματος, ψώνια, διατήρηση της ικανότητας προσανατολισμού στο περιβάλλον, ικανότητα παραμονής χωρίς επίβλεψη. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών εργαλείων αξιολόγησης κατά τις 48 εβδομάδες, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Πληθυσμός/Επίσκεψη | Έμπλαστρο  ριβαστιγμίνης 15 m2  N = 265 | Έμπλαστρο  ριβαστιγμίνης 10 cm2  N = 271 | Έμπλαστρο  ριβαστιγμίνης 15 cm2 | Έμπλαστρο  ριβαστιγμίνης 10 cm2 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | n | Μέση τιμή | n | Μέση τιμή | DLSM | 95% Cl | p-value |

ADAS-Cog

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| LOCF |  | Αρχική | 264 | 34,4 | 268 | 34,9 |  |  |  |
|  | ΔΤ-εβδομάδα 48 | Τιμή | 264 | 38,5 | 268 | 39,7 |  |  |  |
|  |  | Αλλαγή | 264 | 4,1 | 268 | 4,9 | -0,8 | (-2,1, 0,5) | 0,227 |

ADCS-IADL

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| LOCF |  | Αρχική | 265 | 27,5 | 271 | 25,8 |  |  |  |
|  | Εβδομάδα 48 | Τιμή | 265 | 23,1 | 271 | 19,6 |  |  |  |
|  |  | Αλλαγή | 265 | -4,4 | 271 | -6,2 | 2,2 | (0,8, 3,6) | 0,002\* |

CI – διάστημα εμπιστοσύνης.

DLSM – διαφορά στη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

LOCF – Τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε.

ADAS-cog τιμές: Μια αρνητική διαφορά στην DLSM υποδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση με ριβαστιγμίνη 15 cm2 σε σύγκριση με ριβαστιγμίνη 10 cm2.

ADCS-IADL τιμές: Μια θετική διαφορά στην DLSM υποδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση με ριβαστιγμίνη 15 cm2 σε σύγκριση με ριβαστιγμίνη 10 cm2.

Ν είναι ο αριθμός των ασθενών με μια αρχική αξιολόγηση (τελευταία αξιολόγηση κατά την αρχική ανοικτή φάση) και με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση μετά την αρχική (για το LOCF).

Τα DLSM, 95% CI και p-value βασίζονται σε ένα μοντέλο ANCOVA (ανάλυση συνδιακύμανσης) προσαρμοσμένο ως προς τη χώρα και την αρχική βαθμολογία ADAS-cog.

\* p<0,05

Πηγή: Μελέτη D2340-Πίνακας 11-6 και Πίνακας 11-7

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ριβαστιγμίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της άνοιας Alzheimer (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ριβαστιγμίνης από τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης είναι αργή. Μετά την πρώτη δόση, ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται μετά από μια χρονική υστέρηση 0,5-1 ώρας. Η Cmax επιτυγχάνεται μετά από 10‑16 ώρες. Μετά την μέγιστη συγκέντρωση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρουσιάζουν αργή μείωση για το υπόλοιπο των 24 ωρών μετά την εφαρμογή. Με πολλαπλές χορηγήσεις δόσεων (όπως στην σταθεροποιημένη κατάσταση), αφού το προηγούμενο διαδερμικό έμπλαστρο αντικατασταθεί με ένα καινούριο, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αρχικά μειώνονται για περίπου 40 λεπτά κατά μέσο όρο, μέχρις ότου η απορρόφηση από το καινούριο διαδερμικό έμπλαστρο γίνει πιο γρήγορη από την απέκκριση, και τα επίπεδα πλάσματος αρχίζουν να ανεβαίνουν ξανά, για να φτάσουν μια νέα μέγιστη συγκέντρωση σε περίπου 8 ώρες. Στην σταθεροποιημένη κατάσταση, τα χαμηλότερα επίπεδα είναι περίπου στο 50% των μέγιστων επιπέδων, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση, όπου οι συγκεντρώσεις πέφτουν σχεδόν στο μηδέν μεταξύ των δόσεων. Αν και λιγότερο σαφώς από ότι με τις από του στόματος μορφές, η έκθεση στην ριβαστιγμίνη (Cmax και AUC) αυξανόταν υπέρ-αναλογικά με έναν παράγοντα 2,6 στην μετάβαση από 4,6 mg/24 h σε 9,5 mg/24 h και 13,3 mg/24 h αντίστοιχα. Ο δείκτης διακύμανσης (FI), ένα μέτρο της σχετικής διαφοράς μεταξύ των μέγιστων και ελάχιστων συγκεντρώσεων ((Cmax-Cmin)/Cavg), ήταν 0,58 για τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 4,6 mg/24 h, 0,77 για τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 9,5 mg/24 h και 0,72 για τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης 13,3 mg/24 h, δείχνοντας έτσι μια πολύ μικρότερη διακύμανση μεταξύ των ελάχιστων και μέγιστων συγκεντρώσεων από ότι στις από του στόματος μορφές (FI = 3,96 (6 mg/ημέρα) και 4,15 (12 mg/ημέρα)) .

Η δόση ριβαστιγμίνης που απελευθερώνεται από το διαδερμικό έμπλαστρο κατά την διάρκεια 24 ωρών (mg/24 h) δεν μπορεί να εξισωθεί άμεσα με την ποσότητα (mg) της ριβαστιγμίνης που περιέχεται σε ένα καψάκιο αναφορικά με τη συγκέντρωση στο πλάσμα η οποία παράγεται κατά την διάρκεια των 24 ωρών.

Η μεταβλητότητα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ριβαστιγμίνης στον ίδιο το άτομο μετά από εφάπαξ δόση (ομαλοποιημένες ως προς δόση/ kg βάρους σώματος) ήταν 43% (Cmax) και 49% (AUC0-24h) μετά την διαδερμική χορήγηση έναντι 74% και 103%, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση της από του στόματος μορφής. Η μεταβλητότητα στον ίδιο ασθενή σε μια μελέτη σταθεροποιημένης κατάστασης στην άνοια Alzheimer υπήρξε έως 45% (Cmax) και 43% (AUC0-24h) μετά τη χρήση διαδερμικού εμπλάστρου, και 71% και 73%, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση της από του στόματος μορφής.

Στους ασθενείς με άνοια Alzheimer παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ της έκθεσης στο δραστικό συστατικό σε σταθεροποιημένη κατάσταση (ριβαστιγμίνη και μεταβολίτης NAP226-90) και του βάρους σώματος. Συγκριτικά με ένα ασθενή με σωματικό βάρος 65 kg, οι συγκεντρώσεις της ριβαστιγμίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση θα είναι περίπου διπλάσιες σε έναν ασθενή με βάρος σώματος 35 kg, ενώ για ένα ασθενή με σωματικό βάρος 100 kg οι συγκεντρώσεις θα είναι περίπου μισές. Η επίδραση του σωματικού βάρους στην έκθεση στο δραστικό συστατικό υποδηλώνει ότι χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πολύ χαμηλό βάρος σώματος κατά τη διαδικασία της αύξησης της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έκθεση (AUC∞) στην ριβαστιγμίνη (και τον μεταβολίτη NAP266-90) ήταν η πιο υψηλή όταν το διαδερμικό έμπλαστρο ετοποθετείτο στην άνω ράχη, θώρακα ή άνω βραχίονα και περίπου κατά 20-30% χαμηλότερη όταν ετοποθετείτο στην κοιλία ή τον μηρό.

Δεν υπήρξε σχετική συσσώρευση της ριβαστιγμίνης ή του μεταβολίτη NAP226-90 στο πλάσμα στους ασθενείς με νόσο Alzheimer, πέραν του ότι τα επίπεδα πλάσματος ήταν υψηλότερα την δεύτερη μέρα της θεραπείας με διαδερμικό έμπλαστρο σε σχέση με την πρώτη.

Κατανομή

Η δέσμευση της ριβαστιγμίνης με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι χαμηλή (περίπου 40%). Διαπερνά εύκολα τον αιματεγκεφαλικό φραγμό και έχει φαινομενικό όγκο κατανομής εντός του εύρους των 1,8-2,7 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η ριβαστιγμίνη μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς με φαινομενικό χρόνο ημισείας ζωής της απομάκρυνσης στο πλάσμα περίπου 3,4 ώρες μετά την αφαίρεση του διαδερμικού εμπλάστρου. Η απέκκριση περιοριζόταν από τον βαθμό απορρόφησης (κινητική flip-flop), το οποίο δικαιολογεί το μεγαλύτερο t½ μετά το διαδερμικό έμπλαστρο (3,4 ώρες) έναντι των από του στόματος ή ενδοφλεβίων χορηγήσεων (1,4 έως 1,7 ώρες). Ο μεταβολισμός γίνεται κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση χολινεστεράσης, προς το μεταβολίτη NAP226-90. *In vitro*, ο μεταβολίτης επιδεικνύει ελάχιστη αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (<10%). Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες *in vitro* και σε ζώα, τα κύρια ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ελάχιστα ενέχονται στο μεταβολισμό της ριβαστιγμίνης. Η ολική κάθαρση της ριβαστιγμίνης από το πλάσμα ήταν περίπου 130 l/ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,2 mg, ενώ μειώθηκε σε 70 l/h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 2,7 mg, το οποίο συνάδει με την μη-γραμμική, υπερ-αναλογική φαρμακοκινητική της ριβαστιγμίνης λόγω κορεσμού στην απέκκρισή της.

Η αναλογία AUC∞ μεταβολίτη-μητρικού φαρμάκου ήταν περίπου 0,7 μετά από εφαρμογή διαδερμικού εμπλάστρου έναντι 3,5 μετά την από του στόματος χορήγηση, καταδεικνύοντας έτσι πως πολύ λιγότερος μεταβολισμός πραγματοποιήθηκε στην διαδερμική παρά στην από του στόματος θεραπεία. Μετά την εφαρμογή του διαδερμικού εμπλάστρου σχηματίσθηκε λιγότερος NAP226-90, πιθανώς λόγω της έλλειψης προσυστημικού (πρώτη δίοδος από το ήπαρ) μεταβολισμού, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση.

Αποβολή

Στα ούρα ανευρίσκονται ίχνη αμετάβλητης ριβαστιγμίνης· η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους μετά τη χορήγηση με διαδερμικό έμπλαστρο. Ύστερα από τη χορήγηση ραδιοεπισημασμένης με 14C ριβαστιγμίνης, 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.

Ηλικιωμένα άτομα

Η ηλικία δεν είχε επίδραση στην έκθεση στην ριβαστιγμίνη σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer που ελάμβαναν θεραπεία με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από του στόματος χορήγηση, η Cmax της ριβαστιγμίνης ήταν περίπου 60% υψηλότερη και η AUC της ριβαστιγμίνης ήταν υπερδιπλάσια σε άτομα με ήπια έως μέτρια βεβαρημένη ηπατική λειτουργία από ότι σε υγιή άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη με διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης σε άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Μετά από του στόματος χορήγηση, η Cmax και η AUC της ριβαστιγμίνης ήταν υπερδιπλάσιες σε άτομα με νόσο Alzheimer με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με υγιή άτομα. Πάντως δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη Cmax και στη AUC της ριβαστιγμίνης σε ασθενείς με την νόσο Alzheimer με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας από του στόματος και τοπικής χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, κουνέλια, σκύλους και χοιρίδια αποκάλυψαν μόνο επιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Δεν παρατηρήθηκε καμία τοξική δράση στο όργανο-στόχο. Οι μελέτες από του στόματος και τοπικά χορηγούμενων δόσεων σε ζώα ήταν περιορισμένες λόγω της ευαισθησίας των πειραματικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν.

Η ριβαστιγμίνη δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση σε μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*, με μόνη εξαίρεση μία δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα σε δόση 104 φορές μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική.

Σε μελέτες με τοπική και από του στόματος χορήγηση που έγιναν σε ποντικούς και σε μια μελέτη με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης με τη μέγιστη ανεκτή δόση. Η έκθεση στη ριβαστιγμίνη και τους μεταβολίτες της ήταν περίπου ισοδύναμη με την έκθεση στον άνθρωπο στις υψηλότερες δοσολογίες καψακίων και διαδερμικών εμπλάστρων ριβαστιγμίνης.

Στα ζώα, η ριβαστιγμίνη διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς αρουραίους και κουνέλια δεν έδωσαν ενδείξεις ενδεχόμενης τερατογόνου δράσης της ριβαστιγμίνης. Ειδικές δερματικές μελέτες σε κυοφορούντα θηλυκά ζωα δεν έχουν διεξαχθεί.

Τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης δεν ήταν φωτοτοξικά. Σε κάποιες άλλες μελέτες δερματικής τοξικότητας, εμφανίσθηκε ένα ήπιο αποτέλεσμα ερεθισμού στο δέρμα των πειραματόζωων, συμπεριλαμβανομένων και των ζώων ελέγχου. Αυτό μπορεί να καταδεικνύει το ενδεχόμενο τα διαδερμικά έμπλαστρα ριβαστιγμίνης να προκαλούν ήπιο ερύθημα στους ασθενείς. Σε μελέτες πρωτογενούς οφθαλμικού ερεθισμού σε κουνέλια, η ριβαστιγμίνη προκάλεσε ερυθρότητα και διόγκωση του επιπεφυκότος, θολερότητα του κερατοειδούς και μύση, τα οποία επέμειναν για 7 ημέρες. Για το λόγο αυτό ο ασθενής/φροντιστής πρέπει να αποφεύγει την επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό του εμπλάστρου (βλ. παράγραφο 4.4).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μήτρα:

- πολυ [(2‑αιθυλεξυλ)ακρυλικό, οξικό βινύλιο]

- πολυισοβουτένιο μεσαίου μοριακού βάρους

- πολυισοβουτένιο υψηλού μοριακού βάρους

- διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο

- παραφίνη, ελαφριά υγρή

Υποστηρικτικό στρώμα:

- πολυεστερική μεμβράνη με επικάλυψη πολυαιθυλενίου/θερμοπλαστικής ρητίνης/αλουμινίου

Στρώμα απελευθέρωσης:

- πολυεστερική μεμβράνη επικαλυμμένη με φθοροπολυμερές

Πορτοκαλί εκτυπωτική μελάνη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Προς αποφυγή παρεμβολής στις προσκολλητικές ιδιότητες του διαδερμικού εμπλάστρου, δεν πρέπει να εφαρμόζεται καμία κρέμα, πλύμα ή κόνις στην περιοχή του δέρματος όπου θα εφαρμοσθεί το φαρμακευτικό προϊόν.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Διατηρείτε το διαδερμικό έμπλαστρο στον φακελλίσκο μέχρι την χρήση.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε φακελλίσκος ασφαλείας για παιδιά είναι φτιαγμένος από πολυστρωματικό υλικό από χαρτί/τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο/αλουμίνιο/πολυακρυλονιτρώδες. Ένας φακελλίσκος περιέχει ένα διαδερμικό έμπλαστρο.

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο προστατεύεται από ένα επικαλυπτικό φύλλο κατασκευασμένο από μεμβράνη σιλικονοποιημένου τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 7 ή 30 φακελλίσκους και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 60 ή 90 φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Τα χρησιμοποιημένα διαδερμικά έμπλαστρα πρέπει να διπλώνονται στην μέση, με τις κολλητικές πλευρές προς τα μέσα, να τοποθετούνται στον αρχικό φακελλίσκο και να απορρίπτονται με ασφάλεια και όπου δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν παιδιά. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή να επιστραφεί στο φαρμακείο.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**sanofi-aventis ΑΕΒΕ**

Λεωφ. Συγγρού 348, κτίριο Α,

176 74 Καλλιθέα-Αθήνα

Τηλέφωνο: +30 210 90 01 600

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{ΜΜ/ΕΕΕΕ}>