**ΠΧΠ**

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1.**

IVASTINE 13,3 mg/24 h διαδερμικό έμπλαστρο

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο απελευθερώνει 13,3 mg rivastigmine ανά 24 ώρες. Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο των 15 cm2 περιέχει 27 mg rivastigmine.

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

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διαδερμικό έμπλαστρο

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο είναι ένα τριών στιβάδων μήτρας, διαδερμικό, στρογγυλού σχήματος έμπλαστρο που αποτελείται από το φιλμ (ακρυλική μήτρα) για την υποστήριξη του φαρμάκου και περιέχει τη φαρμακευτική ουσία, την κόλλα (μήτρα σιλικόνης) και επιπλέον μία ορθογώνια επένδυση απελευθέρωσης.

1. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

* 1. **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 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.

Δοσολογία

|  |  |
| --- | --- |
| Διαδερμικά  έμπλαστρα | Ρυθμός αποδέσμευσης Rivastigmine in vivo ανά  24 ώρες |
| Rivastrigmine 4,6 mg/24 h | 4,6 mg |
| Rivastrigmine 9,5 mg/24 h | 9,5 mg |
| Rivastrigmine 13,3 mg/24 h | 13,3 mg |

*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 τον 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 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 την συνιστώμενη ημερήσια αποτελεσματική δοσολογία, 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 της MMSE) ή/και λειτουργική έκπτωση (κατά την κρίση του ιατρού) ενόσω λάμβαναν τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 9,5 mg/24 h (βλ. παράγραφο 5.1).

Το κλινικό όφελος της rivastigmine πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψην εφόσον η θεραπευτική επίδραση στην ιδανική δοσολογία δεν τεκμηριώνεται πλέον.

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 δοσολογία, εάν η διακοπή δεν έγινε για περισσότερο από τρείςημέρες. Διαφορετικά, η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει με 4,6 mg/24 h.

*Αλλαγή από καψάκια ή πόσιμο διάλυμα σε διαδερμικά έμπλαστρα*

Με βάση συγκρίσιμη έκθεση ανάμεσα σε από του στόματος και διαδερμική rivastigmine (βλ. παράγρ. 5.2), ασθενείς σε θεραπεία με rivastigmine καψάκια ή πόσιμο διάλυμα μπορούν να κάνουν αλλαγή σε rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα ως ακολούθως:

* Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 3 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
* Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 6 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή 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 rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή 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 αλλαγή σε διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h.
* Ένας ασθενής ο οποίος είναι σε δοσολογία 12 mg/ημέρα από του στόματος rivastigmine μπορεί να κάνει αλλαγή 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 τουλάχιστον θεραπεία τεσσάρψν εβδομάδων, η δοσολογία των 4,6 mg/24 h πρέπει να αυξηθεί σε 9,5 mg/24 h, που είναι και η συνιστώμενη αποτελεσματική δοσολογία.

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 rivastigmine στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer.
* Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg: Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τον προσδιορισμό της άνω από τη συνιστώμενη δόση των 9,5 mg/24 h σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να είναι περισσότερο πιθανή η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.
* Ηπατική ανεπάρκεια: Λόγω αυξημένης έκθεσης κατά την ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια 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. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να ασκηθεί κατά τον προσδιορισμό της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).
* Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine πρέπει να εφαρμόζονται μια φορά ημερησίως, σε καθαρό, ξηρό, χωρίς τρίχωμα, ανέπαφο, υγιές δέρμα στην άνω ή κάτω ράχη, στον άνω βραχίονα, στον άνω ή κάτω θώρακα, σε μέρος το οποίο δεν θα υπάρξει τριβή με εφαρμοστά ενδύματα. Δεν συνιστάται να τοποθετηθεί το διαδερμικό έμπλαστρο στον μηρό ή την κοιλιακή χώρα λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας της rivastigmine 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 πληροφορίες όσον αφορά 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.

* Έάν το έμπλαστρο αποκολληθεί, πρέπει να εφαρμοσθεί ένα καινούριο για το υπόλοιπο της ημέρας, και έπειτα να αντικατασταθεί την ίδια ώρα ως συνήθως την επομενη 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.
  1. **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία rivastigmine, σε άλλα καρβαμικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενο ιστορικό αντιδράσεων της θέσης εφαρμογής καταδεικνύοντας πιθανή αλλεργική δερματίτιδα από επαφή με έμπλαστρο rivastigmine (βλ. παράγραφο 4.4).

* 1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων αυξάνει γενικά με τις μεγαλύτερες δόσεις, ειδικότερα σε αλλαγή δοσολογίας. Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί για περισσότερες από τρείς 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

Λανθασμένή χρήση του προίόντος και λάθη στην δοσολογία της rivastigmine διαδερμικό έμπλαστρο είχαν σαν αποτέλσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάποιες περιπτώσεις χρειάστηκε η παραμονή στο νοσοκομείο, και σπάνια οδήγησαν στον θανατο (βλ. παράγραφο 4.9). Οι περισσότερες περιπτώσεις λανθασμένης χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και λαθών στην δοσολογία αφορούσαν περιστατικά όπου δεν είχε αφαιρεθεί το έμπλαστρο για να εφαρμοσθεί ένα καινούριο και χρησιμοποιούνταν πολλαπλά έμπλαστρα ταυτόχρονα. Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να λάβουν τις σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την εφαρμογή rivastigmine διαδερμικό έμπλαστρο (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια είναι δοσεξαρτώμενες, 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 αυτά τα 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 την νόσο του Alzheimer μπορεί να χάσουν βάρος ενώ λαμβάνουν αναστολείς χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της rivastigmine. Το βάρος του ασθενούς πρέπει να ρυθμίζεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine.

Βραδυκαρδία

Η rivastigmine ενδέχεται να προκαλέσει βραδυκαρδία η οποία αποτελεί ένα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, για παράδειγμα, σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυαρρυθμίες, προδιάθεση υποκαλιαιμίας ή υπομαγνησιαιμίας, ή ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του QT και / ή κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.8).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απαιτείται προσοχή όταν τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine συνταγογραφούνται:

* σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεβοκομβο-κολπικός 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 rivastigmine 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.

Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής

Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής μπορεί να εμφανιστούν με έμπλαστρα rivastigmine 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. Όμως, η χρήση εμπλάστρου rivastigmine 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, φυσαλίδες) και σε περίπτωση που τα συμπτώματα δεν 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).

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

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία για ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισαν αλλεργική δερματίτιδα (γενικευμένη) κατά την χορήγηση rivastigmine, 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 rivastigmine μπορεί να επιδεινώσει ή να προκαλέσει τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό διαδερμικών εμπλάστρων rivastigmine (βλ. παράγραφο 5.3). Μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου, πρέπει να πλένονται τα χέρια 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 έλεγχος για ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αυξημένη ναυτία και έμετος) και να αξιολογηθεί η πιθανότητα μείωσης της δόσης συντήρησης σε διαδερμικό έμπλαστρο 4,6 mg/24 h εάν εμφανιστούν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες.
* Ηπατική ανεπάρκεια: Ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να ασκηθεί κατά τον προσδιορισμό της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).
  1. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπιδράσεων με τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine.

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 και των πιθανών αθροιστικών δράσεων, η rivastigmine δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα χολινομιμητικές ουσίες. Η rivastigmine επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. οξυβουτυνίνη, τολτεροδίνη).

Έχουν παρατηρηθεί αθροιστικές επιδράσεις με τη συνδυαστική χρήση διαφόρων βήτα αναστολέων (συμπεριλαμβανομένης της ατενολόλης) και της rivastigmine οι οποίες οδήγησαν σε βραδυκαρδία (οι οποία ενδέχεται να είχε ως αποτέλεσμα τη συγκοπή). Οι καρδιαγγειακοί βήτα αναστολείς αναμένεται να συσχετίζονται με τον υψηλότερο κίνδυνο, αλλά έχουν επίσης ληφθεί αναφορές για ασθενείς που χρησιμοποιούσαν άλλους βήτα αναστολείς. Επομένως θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η rivastigmine χορηγείται σε συνδυασμό με βήτα αναστολείς καθώς και επίσης με άλλους παράγοντες που ενδέχεται να προκαλέσουν βραδυκαρδία (π.χ. αντιαρρυθμικοί παράγοντες τάξης III, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, πιλοκαρπίνη).

Καθώς η βραδυκαρδία αποτελεί ένα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, ο συνδυασμός της rivastigmine με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επάγουν την κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου όπως αντιψυχωσικά δηλ. μερικές φαινοθειαζίνες (χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη), βενζαμίδες (σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αμιλσουλπρίδη, τριαπίδη, βεραλιπρίδη), πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη, σισαπρίδη, σιταλοπράμη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, μεθαδόνη, πενταμιδίνη και μοξιφλοξασίνη πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή και ενδέχεται να καταστεί αναγκαία η κλινική παρακολούθηση (ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της από του στόματος 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 την από του στόματος χορήγηση rivastigmine. Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιδράσεις στη καρδιακή αγωγιμότητα ύστερα από τη συγχορήγηση διγοξίνης και από του στόματος χορήγηση rivastigmine.

Ταυτόχρονη χορήγηση rivastigmine με κοινώς συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντιόξινα, αντιεμετικά, αντιδιαβητικά, κεντρικά δρώντα αντιυπερτασικά, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ινότροπους παράγοντες, φάρμακα για την στηθάγχη, μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη ουσίες, οιστρογόνα, αναλγητικά, βενζοδιαζεπίνες και αντιϊσταμίνες, δεν συσχετίστηκαν με αλλαγή στην κινητική της rivastigmine ή με αυξημένο κίνδυνο για κλινικά σημαντικά δυσάρεστα αποτελέσματα.

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 φαρμάκων, ο οποίος λαμβάνει χώρα με τη μεσολάβηση της βουτυρυλοχολινεστεράσης.

* 1. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Σε κυοφορούντα ζώα, η rivastigmine και/ή οι μεταβολίτες διαπέρασαν τον πλακούντα. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό παρουσιάζεται και στον άνθρωπο. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην rivastigmine. 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.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική απόδοση σε επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3). Οι επιδράσεις της rivastigmine στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν είναι γνωστές.

* 1. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η νόσος του Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η rivastigmine μπορεί να προκαλέσει συγκοπή και παραλήρημα. 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.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής (συνήθως ήπιο έως μέτριο ερύθημα της θέσης εφαρμογής), είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με την χρήση της rivastigmine διαδερμικό έμπλαστρο. Οι μετέπειτα συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως 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.

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε 1,670 ασθενείς με άνοια Alzheimer οι οποίοι έκαναν θεραπεία σε τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστικό κλινικές μελέτες, με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα για 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, εφιάλτες |
| Διαταραχές του νευρικού | συστήματος |
| Συχνές | Κεφαλαλγία, συγκοπή, ζάλη |
| Όχι συχνές | Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα |
| Πολύ σπάνιες | Εξωπυραμιδικά συμπτώματα |
| Μη γνωστές | Επιδείνωση της νόσου του Parkinson, κρίση, τρόμος, υπνηλία |
| 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 (γενικευμένη) |
| 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 |

\*Σε μια ελεγχόμενη μελέτη 24-εβδομάδων σε Ιάπωνες ασθενείς, το ερύθημα της θέσης εφαρμογής, το οίδημα της θέσης εφαρμογής και ο κνησμός της θέσης εφαρμογής ως «πολύ συχνές».

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατά την χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων από 13,3 mg/24 h στην πιο πάνω ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η εμφάνιση αϋπνίας, και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν συχνότερη παρά με 13,3 mg/24 ϋή εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας συσχετισμό της δόσης με το αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά, αυτά τα περιστατικά δεν εμφανίσθηκαν σε ψηλότερη συχνότητα με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3 mg / 24 h σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

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

*Ερεθισμός δέρματος*

Σε διπλά-τυφλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα. Η συχνότητα εμφάνισης των αντιδράσων της θέσης εφαρμογής που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που λάμβαναν rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα ήταν 2,3%. Η συχνότητα εμφάνισης των αντιδράσεων της θέσης εφαρμογής που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν υψηλότερη στον Ασιάτικο πληθυσμό με 4,9% και 8,4% στον Κινέζικο και Ιαπωνικό πληθυσμό αντίστοιχα.

Σε δύο 24 εβδομάδων διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, οι δερματικές αντιδράσεις μετρούνταν σε κάθε επίσκεψη χρησιμοποιώντας μια κλίμακα αξιολόγησης δερματικών ερεθισμών. Όταν παρουσιαζόταν ερεθισμός του δέρματος σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα, ήταν κυρίως ελαφρύς ή ήπιος σε σοβαρότητα. Αξιολογήθηκε ως σοβαρός σε <2,2% των ασθενών σε αυτές τις μελέτες και σε <3,7% των ασθενών που λάμβαναν rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σε μια δοκιμή σε Ιάπωνες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

* 1. Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας με από του στόματος rivastigmine δεν συνοδεύονταν με κλινικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με rivastigmine 24 ώρες μετά από την υπέρβαση της δοσολογίας.

Έχει αναφερθεί χολινεργική τοξικολογία με μουσκαρινικά συμπτώματα τα οποία παρατηρούνται με μετρίου βαθμού δηλητηριάσεις όπως μύση, έξαψη, πεπτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων του κοιλιακού άλγους, ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, βραδυκαρδίας, βρογχόσπασμου και αυξημένων βρογχικών εκκρίσεων, υπεριδρωσίας, ακούσιας ούρησης και/ή αφόδευσης, δακρύρροιας, υπότασης και υπερέκκρισης σιέλου.

Σε περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθούν νικοτινικές επιδράσεις όπως μυϊκή αδυναμία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, κρίσεις και αναπνευστική ανακοπή με πιθανή μοιραία έκβαση.

Επιπρόσθετα έχουν παρουσιαστεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος περιστατικά ζάλης, τρόμου, κεφαλαλγίας, υπνηλία, συγχυτική κατάσταση, υπέρτασης, παραισθήσεις και αίσθημα κακουχίας.

Στην μετεγκριτική εμπειρία και σπανίως κατά τις κλινικές δοκιμές έχει αναφερθεί υπερδοσολογία με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σαν συνέπεια λανθασμένης χρήσης/ λανθασμένης δοσολογίας (εφαρμογή πολλαπλών διαδερμικών εμπλάστρων ταυτόχρονα).

Διαχείριση

Δεδομένου ότι ο χρόνος ημισείας ζωής της rivastigmine 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 rivastigmine και να μην τοποθετηθεί άλλο διαδερμικό έμπλαστρο για τις επόμενες 24 ώρες. Σε υπερδοσολογία που συνοδεύεται από βαριά 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 σε ενδοφλέβια χορήγηση, ακολουθούμενη από επόμενες δόσεις με βάση την κλινική ανταπόκριση. Η χρήση σκοπολαμίνης ως αντιδότου δεν συνιστάται.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**
   1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός ATC: Ν06DΑ03

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.

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 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 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 από του στόματος rivastigmine ήταν όμοια με την αναστολή της δράσης της AChE.

Κλινικές μελέτες στην άνοια Alzheimer

Η αποτελεσματικότητα των διαδερμικών εμπλάστρων rivastigmine σε ασθενείς με άνοια Alzheimer έχει καταδειχθεί σε μια 24 εβδομάδων βασική διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με ανοικτής φάσης επέκταση 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 έχει καταδειχθεί με την χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των 24 εδβομάδων θεραπείας. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study - Clinician’s Global Impression of Change, μια πλήρης ολική αξιολόγηση του ασθενούς από τον ιατρό, όπου λαμβάνονται υπ’όψιν στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η ASCS-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 κ.λ.π.). Τα αποτελέσματα των τριών αυτών εργαλείων αυτών κατά τις 24 εβδομάδες, συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | rivastigmine | rivastigmine | Εικονικό |
|  | διαδερμικά | καψάκια | φάρμακο |
|  | έμπλαστρα | 12 mg / |  |
|  | 9,5 mg/24 h | ημέρα |  |
| ITT-LOCF πληθυσμός | N = 251 | N = 256 | 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=253) | (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=254) | (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\*' | 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. ANCOVA με τη θεραπεία και τη χώρα ως παράγοντες και την μέση 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 κλινικά σημαντικά αποτελέσματα ανταπόκρισης σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 24 εβδομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Κλινικά σημαντική βελτίωση ορίστηκε a priori ως η βελτίωση σε τουλάχιστον 3 σημεία στην ADAS-Cog, μη επιδείνωση στην ADCS-CGIC και μη επιδείνωση στην ADCS-ADL.

Πίνακας 3

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

\*p<0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου

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

*48 εβδομάδων συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη*

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκριτική ελεγχόμενη 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 ανοικτή θεραπευτική φάση 24-48 εβδομάδων ενόσω λάμβαναν μια δόση συντήρησης με διαδερμικό έμπλαστρο των 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 επίκεψη ή >3 βαθμούς από την αρχική. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί με την χρήση των ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), 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 να παραμείνει χωρίς επίβλεψη. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών εργαλείων αξιολόγησης κατά τις 48 εβδομάδες, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακα 4

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Πληθυσμός/Επίσκεψη |  | rivastigmine  15 cm2 N = 265 | | rivastigmine  10 cm2 N = 271 | | rivastigmine  15 cm2 | | rivastigmine 10 cm2 |
| n | Μέση  τιμή | n | Μέση  τιμή | DLSM | 95% CI | p-value |
| ADAS-Cog | | | | | | | | |
| LOCF | Αρχική | 264 | 34,4 | 268 | 34,9 |  |  |  |
| ΔΤ- | Τιμή | 264 | 38,5 | 268 | 39,7 |  |  |  |
| εβδομάδα 48 |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 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 στα rivastigmine 15 cm2 σε σύγκριση με τα rivastigmine 10 cm2.

ADCS-IADL τιμές: Μια θετική διαφορά στην DLSM υποδεικνύει μεγαλύτερη βελτίωση στα rivastigmine 15 cm2 σε σύγκριση με τα rivastigmine 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 (analysis of covariance) προσαρμοσμένο στη χώρα και την αρχική βαθμολογία ADAS-cog.

\* p<0,05

Πηγή: Μελέτη Ρ2340-Πίνακας 11-6 και Πίνακας 11-7

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

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της rivastigmine από τα Ivastine διαδερμικά έμπλαστρα είναι αργή. Μετά την πρώτη δόση, η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι δυνατό να εντοπισθεί μετά από 0,5-1 ώρα. 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 δόσεις ( όπως στην σταθερή φάση), προτού το προηγούμενο διαδερμικό έμπλαστρο αντικατασταθεί με ένα καινούριο, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αρχικά μειώνονται για περίπου 40 λεπτά κατά μέσο όρο, μέχρι 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 στις περίπου 8 ώρες. Στην σταθερή φάση, τα επίπεδα ύφεσης 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 εμφανές παρά στις από του στόματος μορφές, η έκθεση στην rivastigmine (Cmax και AUC) αυξανόταν υπέρ-αναλογικά κατά παράγοντα 2,6 και 4,9 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), μια μέτρηση της σχετικής διαφοράς μεταξύ των συγκεντρώσεων αιχμής και συγκεντρώσεων ύφεσης ((Cmax - Cmin )/C avg ), ήταν 0,58 για τα rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 4,6 mg/24 h, 0,77 για τα rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 9,5 mg/24 h και 0,72 για τα rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα 13,3 mg/24 h, δείχνοντας έτσι μια πολύ μικρότερη διακύμανση μεταξύ των ελάχιστων και μέγιστων συγκεντρώσεων παρά για τις από του στόματος μορφές (FI = 3,96 (6 mg/ημέρα) και 4,15 (12 mg/ημέρα).

Η δοσολογία της rivastigmine που απελευθερώνεται από το διαδερμικό έμπλαστρο κατά την διάρκεια των 24 ωρών (mg/24 h) δεν μπορεί να εξισωθεί άμεσα με την ποσότητα (mg) της rivastigmine που περιέχεται σε μια κάψουλα σε σχέση με την συγκέντρωση στο πλάσμα ή οποία παράγεται κατά την διάρκεια των 24 ωρών.

Η μεταβλητότητα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της rivastigmine στον ίδιο το άτομο μετά από εφ’άπαξ δόση (ομαλοποιημένο ως προς δόση/ kg βάρους σώματος) ήταν 43% (Cmax) και 49% (AUC0- 24h) μετά την διαδερμική χορήγηση έναντι 74% και 103%, αντίστοιχα, μετά την από του στόματος μορφή. Η μεταβλητότητα στον ίδιο τον ασθενή κατά την σταθερή φάση της μελέτης στην άνοια Alzheimer υπήρξε μέχρι 45% (Cmax) και 43% (AUC0-24h) μετά την χρήση διαδερμικού εμπλάστρου, και 71% και 73%, αντίστοιχα, μετά την χορήγηση της από του στόματος μορφής.

Στους ασθενείς με άνοια Alzheimer παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ της έκθεσης στο δραστικό συστατικό στην σταθερή φάση (rivastigmine και μεταβολίτης NAP226-90) και βάρους σώματος. Συγκριτικά με ένα ασθενή με βάρος σώματος 65 kg, οι συγκεντρώσεις της rivastigmine στην σταθερή φάση περίπου διπλασιάζονται σε σχέση με έναν ασθενή με βάρος σώματος 35 kg, ενώ για ένα ασθενή με βάρος σώματος 100 kg οι συγκεντρώσεις θα ήταν περίπου στο μισό. Το αποτέλεσμα του βάρους σώματος στην έκθεση στο δραστικό συστατικό υποδηλώνει ότι χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πολύ χαμηλό βάρος σώματος κατά την διαδικασία της αύξησης της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έκθεση (AUC∞) στην rivastigmine (και τον μεταβολίτη NAP266-90) ήταν υψηλότερη 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 rivastigmine ή του μεταβολίτη NAP226-90 στο πλάσμα, στους ασθενείς με την νόσο του Alzheimer, πέραν αυτών όπου τα επίπεδα πλάσματος ήταν ψηλότερα την δεύτερη μέρα της θεραπείας με διαδερμικό έμπλαστρο σε σχέση με την πρώτη.

Κατανομή

Η δέσμευση της rivastigmine στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι χαμηλή (περίπου 40%). Διαπερνά εύκολα τον αιματεγκεφαλικό φραγμό και έχει φαινομενικό όγκο κατανομής μεταξύ 1,8 και 2,7 l/kg.

Βιομετασχηματισ μός

Η rivastigmine μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς με εμφανή χρόνο ημισείας ζωής 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 t/2 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 αυτός αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση σε περιορισμένο βαθμό (<10%).

Σύμφωνα με in vitro μελέτες, δεν αναμένεται καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊοντα που μεταβολίζονται από τα ακόλουθα ισοένζυμα του κυτοχρώματος CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ή CYP2B6. Σύμφωνα με ενδείξεις από μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, τα μείζονα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ελάχιστα ενέχονται στο μεταβολισμό της rivastigmine. Η ολική κάθαρση της rivastigmine 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 με την μη-γραμμική, υπερ­αναλογική φαρμακοκινητική της rivastigmine λόγω κορεσμού στην απέκκριση της.

Η αναλογία AUC∞ μεταβολίτη-φαρμάκου ήταν περίπου 0,7 μετά την χορήγηση του διαδερμικού εμπλάστρου έναντι 3,5 μετά 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 προσυστεμικού (ηπατική πρώτη οδός) μεταβολισμού, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση.

Αποβολή

Στα ούρα ανευρίσκονται ίχνη αμετάβλητης rivastigmine; η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσής τους μετά την χορήγηση διαδερμικού εμπλάστρου. Ύστερα από τη χορήγηση rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με 14C, 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.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η επακόλουθη χρήση νικοτίνης μετά από δόση μέχρι και 12 mg/ημέρα rivastigmine από του στόματος καψάκια, αυξάνει την από του στόματος κάθαρση της rivastigmine κατά 23% στους ασθενείς με άνοια Alzheimer (n=75 καπνιστές και 549 μη- καπνιστές).

Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι*

Η ηλικία δεν είχε επίδραση στην έκθεση στην rivastigmine σε ασθενείς με την νόσο του Alzheimer που έκαναν θεραπεία rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

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

Μετά από μια από τους στόματος εφ’άπαξ δόση 3 mg ή 6 mg, η μέση από του στίματος κάθαρση της rivastigmine ήταν περίπου 46-43% χαμηλότερη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (n=10, βαθμολογία Child-Pugh 5-12, αποδεδειγμένο μέσω βιοψίας) από ότι σε υγιή άτομα.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη με rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα σε άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Με βάση την ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της κρεατινίνης δεν κατέδειξε καθαρή επίδραση στις συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της rivastigmine ή του μεταβολίτη της. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

* 1. **Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας από του στόματος και τοπικών επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, ποντικούς και σκύλους και χοιρίδια αποκάλυψαν μόνο επιδράσεις συνδεόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Δεν παρατηρήθηκε καμία τοξική δράση στο όργανο-στόχο. Οι μελέτες από του στόματος και τοπικών δόσεων σε πειραματόζωα ήταν περιορισμένες, 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 104 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η in vivo δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική. Ο κύριος μεταβολίτης NAP226-90 δεν παρουσίασε επίσης δυναμικό γονιδιοτοξικότητος.

Σε μελέτες με τοπική και από του στόματος χορήγηση που έγιναν σε επιμύες και σε μια μελέτη με από του στόματος χορήγηση σε ποντικούς δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης με τη μέγιστη ανεκτή δόση. Η έκθεση στη rivastigmine και τους μεταβολίτες της ήταν περίπου ισοδύναμη με την έκθεση στον άνθρωπο σε υψηλότερες δοσολογίες rivastigmine με καψάκια και διαδερμικά έμπλαστρα.

Στα πειραματόζωα, η rivastigmine διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς επίμυες και κονίκλους δεν έδωσαν ενδείξεις πιθανής τερατογόνου δράσης της rivastigmine. Σε από του στόματος μελέτες με αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες της rivastigmine στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική απόδοση είτε στη μητρική γενεά είτε στους απογόνους της. Συγκεκριμένες δερματικές μελέτες σε κυοφορούντα θηλυκά πειραματόζωα δεν έχουν γίνει.

Τα διαδερμικά έμπλαστρα rivastigmine δεν ήταν φωτοτοξικά και θεωρήθηκαν να είναι μη- ευαισθητοποιητικά. Σε κάποιες άλλες μελέτες δερματικής τοξικότητας, εμφανίσθηκε ένα ήπιο αποτέλεσμα ερεθισμού στο δέρμα των πειραματόζωων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του ελέγχου. Αυτό μπορεί να καταδεικνύει την πιθανότητα τα rivastigmine διαδερμικά έμπλαστρα να προκαλούν ήπιο ερύθημα στους ασθενείς.

Σε μια μελέτη με κονίκλους ταυτοποιήθηκε η δυνητικότητα ενός ήπιου ερεθισμού στα μάτια/βλεννογόνο της rivastigmine. Για το λόγο αυτό ο ασθενής/φροντιστής πρέπει να αποφεύγει την επαφή με τα μάτια μετά τον χειρισμό του εμπλάστρου (βλ. παράγραφο 4.4).

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. Κατάλογος εκδόχων

Αυτοκόλλητη μήτρα που περιέχει δραστική ουσία:

συσταδικά συμπολυμερή στυρενίου-βουταδιενίου-στυρενίου (SBS) και στυρενίου-βουταδιενίου,

ρητίνη κολοφωνίου (2,4-Bis(1,1-Dimethylethyl)phenyl phosphite (3:1)(αντιοξειδωτικό), Tris(2,4-Di-Tert-Butylphenyl)phosphate) (αντιοξειδωτικό), εκχύλισμα ελαίου από φύλλα aloe vera (περιέχει επίσης ραφιναρισμένο σογιέλαιο και άλφα οξική τοκοφερόλη)

Οπίσθιο φύλλο:

κεχρωσμένο πολυαιθυλένιο

θερμοπλαστική ρητίνη

πολυεστέρας με επικάλυψη αλουμινίου μέσω εναπόθεσης ατμών

μπλε χρώμα εκτύπωσης

Αυτοκόλλητη μεμβράνη:

φιλμ πολυεστέρα, με σιλικόνη στη μία πλευρά

* 1. **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.

* 1. Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

* 1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε το διαδερμικό έμπλαστρο στον φακελλίσκο μέχρι την χρήση.

* 1. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο καλύπτεται από ένα ελεύθερο φύλλο κάλυψης PETP με σιλικόνη και είναι ατομικά συσκευασμένο σε έναν σφραγισμένο φακελλίσκο ασφαλείας.

Ο φακελλίσκος είναι κατασκευασμένος από PETP/Αλουμίνιο/πολυεστέρα. Οι συσκευασίες περιέχουν 7, 10, 30, 60, 90 ατομικά σφραγισμένα έμπλαστρα και πολυσυσκευασία είτε των 60 φακελλίσκων (2BT X 30 φακελλίσκους X 1 TTS) είτε των 90 φακελλίσκων (3BT X 30 φακελλίσκους X 1 TTS).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

* 1. **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 στον φαρμακοποιό σας.

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

RAFARM AEBE

Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό 15451

Αθήνα

Τηλ 2106776550

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
2. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
3. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 26 Απριλίου 2018**