

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### RIVASTIGMINE/ADELCO

(Rivastigmine)

2mg/ml Πόσιμο διάλυμα

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIVASTIGMINE/ADELCO

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, κίτρινο διάλυμα.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

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

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

**Εναρκτήρια δόση:** 1,5mg δύο φορές ημερησίως.

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

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

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

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

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

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

**Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω αυξημένης έκθεσης σε περίπτωση ήπιας έως μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας, θα πρέπει να τηρούνται επακριβώς οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα καθώς οι ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί, ωστόσο πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεδομένου ότι ασκείται στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η χρήση της Rivastigmine δεν συνιστάται στα παιδιά.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με :

- γνωστή υπερευαισθησία στην Rivastigmine, αλλά καρβαμικά παράγωγα ή άλλα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του προϊόντος,
- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αφού δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

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

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

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

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία και έμετος μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή/και κατά την αύξηση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες 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.

Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer μπορεί να χάνουν βάρος. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της Rivastigmine, έχουν συσχετιστεί με απώλεια βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά την διάρκεια της αγωγής, το βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται.

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

Όπως συμβαίνει και με άλλους χολινομιμητικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της Rivastigmine σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (φλεμβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός) (βλ. παράγραφο 4.8). Η ριβαστιγμίνη 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 υπομαγνησισαιμίας, 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).

Όπως συμβαίνει και με άλλες χολινεργικές ουσίες, η Rivastigmine ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένες εκκρίσεις γαστρικού οξέος. Αν και η Rivastigmine δεν φάνηκε να αυξάνει το ενδεχόμενο εμφάνισης ελκών σε σχέση με την ομάδα placebo, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ενεργά γαστρικά έλκη ή έλκη του δωδεκαδάκτυλου ή ασθενών που εμφανίζουν προδιάθεση σε τέτοια νοσήματα.

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

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

Ένα από τα έκδοχα του RIVASTIGMINE/ADELCO πόσιμο διάλυμα είναι το βενζοϊκό νάτριο. Αυτό το φάρμακο περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου ανά ml.

Το βενζοϊκό οξύ ερεθίζει σε ήπιο βαθμό το δέρμα, τα μάτια και τον υμένα του βλεννογόνου.

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

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

#### **Ειδικός πληθυσμός**

Ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ενδέχεται να αντιμετωπίσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Οι συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης ανάλογα με την ατομική ανεκτικότητα πρέπει να τηρούνται επακριβώς. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, το RIVASTIGMINE/ADELCO μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών και απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και έχουν περισσότερες πιθανότητες διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

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

Ως αναστολέας της χολινεστεράσης, η Rivastigmine ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση των μυοχαλαρωτικών τύπου σουκινυλοχολίνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Συνιστάται προσοχή στην επιλογή των αναισθητικών παραγόντων. Πιθανή προσαρμογή της δοσολογίας ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξετασθούν εάν χρειάζεται.

Εξαιτίας των φαρμακοκινητικών της ενεργειών, η Rivastigmine δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα χολινομιμητικά φάρμακα και επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμάκων (π.χ. οξυβουτυνίνη, τολτεροδίνη).

Έχουν παρατηρηθεί αθροιστικές επιδράσεις με τη συνδυαστική χρήση διαφόρων βήτα αναστολέων (συμπεριλαμβανόμενης 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, αμιλσουλπιρίδη, 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 Rivastigmine και διγοξίνης, βαρφαρίνης, διαζεπάμης ή φλουοξετίνης σε μελέτες που έγιναν με υγιείς εθελοντές. Η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που προκαλείται από τη βαρφαρίνη δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση Rivastigmine. Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιδράσεις στη καρδιακή εγωγιμότητα ύστερα από τη συγχωρήγηση διγοξίνης και Rivastigmine.

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

#### 4.6 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 επίμους, παρατηρήθηκε αυξημένη διάρκεια κυοφορίας. Η Rivastigmine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο.

**Θηλασμός:** Στα ζώα η Rivastigmine απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η Rivastigmine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι' αυτόν τον λόγο οι γυναίκες, ασθενείς που λαμβάνουν Rivastigmine δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

#### Γονιμότητα

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

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νόσος Alzheimer μπορεί να προκαλέσει σταδιακή άμβλυνση της ικανότητας για οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η Rivastigmine μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την αύξηση της δόσολογίας. Για αυτόν τον λόγο, 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.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ σπάνιες	Λοιμώξεις του ουροποιητικού
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και</b>	

<p><b>της θρέψης</b></p> <p>Πολύ συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Μη γνωστές</p>	<p>Ανορεξία</p> <p>Μειωμένη όρεξη</p> <p>Αφυδάτωση</p>
<p><b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b></p> <p>Συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Όχι συχνές</p> <p>Όχι συχνές</p> <p>Πολύ σπάνιες</p> <p>Μη γνωστές</p>	<p>Ανησυχία, Εφιάλτες</p> <p>Σύγχυση</p> <p>Άγχος</p> <p>Αϋπνία</p> <p>Κατάθλιψη</p> <p>Παραισθήσεις</p> <p>Επιθετικότητα, ανησυχία</p>
<p><b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b></p> <p>Πολύ συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Όχι συχνές</p> <p>Σπάνιες</p> <p>Πολύ σπάνιες</p>	<p>Ζάλη</p> <p>Πονοκέφαλος</p> <p>Υπνηλία</p> <p>Τρόμος</p> <p>Συγκοπή</p> <p>Επιληπτική κρίση</p> <p>Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της νόσου του Parkinson)</p>
<p><b>Καρδιακές διαταραχές</b></p> <p>Σπάνιες</p> <p>Πολύ σπάνιες</p> <p>Μη γνωστές</p>	<p>Στηθάγχη</p> <p>Καρδιακή αρρυθμία (π.χ βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία)</p> <p>Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου</p>
<p><b>Αγγειακές διαταραχές</b></p> <p>Πολύ σπάνιες</p>	<p>Υπέρταση</p>
<p><b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b></p> <p>Πολύ συχνές</p> <p>Πολύ συχνές</p> <p>Πολύ συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Σπάνιες</p> <p>Πολύ σπάνιες</p> <p>Πολύ σπάνιες</p>	<p>Ναυτία</p> <p>Έμετος</p> <p>Διάρροια</p> <p>Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία</p> <p>Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος</p> <p>Γαστρεντερική αιμορραγία</p> <p>Παγκρεατίτιδα</p>



Μη γνωστές	Μερικές περιπτώσεις έντονου εμέτου συνδυάστηκαν με ρήξη του οισοφάγου (βλ. παράγραφο 4.4)
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b> Όχι συχνές Μη γνωστές	Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες Ηπατίτιδα
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b> Συχνές Σπάνιες Μη γνωστές	Υπερίδρωση (Αυξημένη εφίδρωση) Εξανθήματα Κνησμός, αλλεργική δερματίτιδα (γενικευμένη)
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Κόπωση και αδυναμία Κακουχία Πτώση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b> Συχνές	Απώλεια βάρους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες κατά σειρά συχνότητας, με πρώτη την περισσότερο συχνή χρησιμοποιώντας τον εξής κανόνα: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

Ο πίνακας 2 δείχνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson οι οποίοι έκαναν θεραπεία με καψάκια ριβαστιγμίνης.

### Πίνακας 2

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b> Συχνές: Μειωμένη όρεξη Συχνές: Αφυδάτωση <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b> Συχνές: Αϋπνία Συχνές: Άγχος Συχνές: Ανησυχία Συχνές: Ψευδαισθήση οπτική Συχνές: Κατάθλιψη Μη γνωστές: Επιθετικότητα
--

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Πολύ συχνές: Τρόμος

Συχνές: Ζάλη

Συχνές: Υπνηλία

Συχνές: Πονοκέφαλος

Συχνές: Επιδείνωση της νόσου του Parkinson

Συχνές: Βραδυκινησία

Συχνές: Δυσκινησία

Συχνές: Υποκινησία

Συχνές: Σημείο οδοντωτού τροχού

Όχι συχνές: Δυστονία

**Καρδιακές διαταραχές**

Συχνές: Βραδυκαρδία

Όχι συχνές: Κολπική μαρμαρυγή

Όχι συχνές: Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Μη γνωστές: Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

**Αγγειακές διαταραχές**

Συχνές: Υπέρταση

Όχι συχνές: Υπόταση

**Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Πολύ συχνές: Ναυτία

Πολύ συχνές: Έμετος

Συχνές: Διάρροια

Συχνές: Κοιλιακός πόνος και δυσπεψία

Συχνές: Υπερέκκριση σιέλου

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Μη γνωστές: Ηπατίτιδα

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές: Υπερίδρωση

Μη γνωστές: Αλλεργική δερματίτιδα (γενικευμένη)

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Πολύ συχνές: Πτώση

Συχνές: Κόπωση και εξασθένιση

Συχνές: Διαταραχές του βαδίσματος

Συχνές: Βάδισμα Parkinson

Ο πίνακας 3 καταγράφει τον αριθμό και το ποσοστό των ασθενών από την ίδια μελέτη 24-εβδομάδων σε ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με νόσο του Parkinson, με

προκαθορισμένα ανεπιθύμητα συμβάματα τα οποία μπορεί να αντανakλούν επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων.

**Πίνακας 3**

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

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

**Συμπτώματα:** Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας δεν συνοδεύονταν με κλινικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ σχεδόν όλοι οι εμπλεκόμενοι ασθενείς συνέχισαν την θεραπεία με Rivastigmine, 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, βρογχόσπασμους και αυξημένων βρογχικών εκκρίσεων, υπεριδρωσία, ακούσιας ούρησης και/ή αφόδευσης, δακρύρροιας, υπότασης και υπερέκκριση 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, υπνηλίας, συγχυτικής κατάστασης, υπέρτασης, παραισθήσεις και αίσθημα κακουχίας.

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

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Αναστολέας χολινεστεράσης, κωδικός **ATC: N06DA03**.

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

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

αποτελέσματος. Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, η αναστολή της AchE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την Rivastigmine ήταν δόσοεξαρτώμενη έως τα 6mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, που είναι και η μέγιστη δόση που έχει δοκιμαστεί. Η αναστολή της δράσης της βουτυρυλχολινεστεράσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 14 ασθενών με νόσο Alzheimer με αγωγή με Rivastigmine ήταν όμοια με αυτή της AchE.

### ***Κλινικές Μελέτες στην άνοια της νόσου Alzheimer***

Η αποτελεσματικότητα της Rivastigmine έχει καταδειχθεί με τη χρήση τριών ανεξάρτητων, για συγκεκριμένους τομείς εργαλείων αξιολόγησης που αξιολογήθηκαν σε ανά περιοδικά διαστήματα στη διάρκεια των εξαμηνιαίων θεραπευτικών περιόδων. Στα εργαλεία αυτά συμπεριλαμβάνονται : η ADAS-Cog (μια δοκιμασία με βάση την απόδοση, που αποτελεί μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), η CIBIC-Plus (μια πλήρης ολική αξιολόγηση του ασθενούς από τον ιατρό, όπου λαμβάνονται υπ' όψη στοιχεία που δίνονται από το άτομο που φροντίζει τον ασθενή) και η PDS (μια αξιολόγηση από το άτομο 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 κλπ).

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

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

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

**Πίνακας 4**

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

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

***Κλινικές μελέτες στην άνοια που σχετίζονται με τη νόσο του Parkinson***

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

**Πίνακας 5**

Άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADAS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Εικονικό φάρμακο
<b>ΙΠΤ+RDO πληθυσμός</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	23.8±10.2	24.3±10.5	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	<b>2.1±8.2</b>	-0.7±7.5	<b>3,8±1,4</b>	4,3±1,5

Διάφορα προσαρμοσμένης θεραπείας	2.88 <sup>1</sup>		Δεν εφαρμόζεται	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0.001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT-LOCF πληθυσμός</b>	(n=287)	(n=154)	(n=287)	(n=287)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	24.0±10.3	24.5±10.6	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	<b>2.5±8.4</b>	-0,8±7,5	<b>3,7±1,4</b>	4,3±1,5
Διάφορα προσαρμοσμένης θεραπείας	3.54 <sup>1</sup>		Δεν εφαρμόζεται	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0.001 <sup>1</sup>		<0.001 <sup>2</sup>	

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

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

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

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

### Πίνακας 6

Άνοια που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Εικονικό φάρμακο	ADAS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Εικονικό φάρμακο
	Ασθενείς με οπτικές παραισθήσεις		Ασθενείς χωρίς οπτικές παραισθήσεις	
<b>ITT+RDO πληθυσμός</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	25.4±9.9	27.4±10.4	23.1±10.4	22.5±10.1
Μέση αλλαγή στις	<b>1.0±9.2</b>	-2.1±8.3	<b>2.6±7.6</b>	0.1±6.9

24 εβδομάδες ± SD				
Διάφορα προσαρμοσμένης θεραπείας	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0.002 <sup>1</sup>		<0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Ασθενείς με μέτρια άνοια (MMSE 10-17)</b>		<b>Ασθενείς με ήπια άνοια (MMSE 10-17)</b>	
<b>ITT+RDO πληθυσμός</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Μέση τιμή αναφοράς ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Μέση αλλαγή στις 24 εβδομάδες ± SD	<b>2,6±9.4</b>	-1,8±7,2	<b>1,9±7,7</b>	-0,2±7,5
Διάφορα προσαρμοσμένης θεραπείας	4.73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
p-value έναντι εικονικού φαρμάκου	<0.002 <sup>1</sup>		<0.010 <sup>1</sup>	

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

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

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

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



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

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

**Αποβολή:** Στα ούρα δεν ανευρίσκεται αμετάβλητη Rivastigmine. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών είναι η βασική οδός απομάκρυνσης τους. Ύστερα από τη χορήγηση Rivastigmine ραδιοεπισημασμένης με <sup>14</sup>C, η απέκκριση από τους νεφρούς ήταν ταχεία και ουσιαστικά πλήρης (>90%) εντός 24 ωρών. Ποσοστό χαμηλότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της Rivastigmine ή του αποκαρβαμυλιωμένου μεταβολίτη της σε ασθενείς με νόσο Alzheimer. 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).

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

**Άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία:** Η C<sub>max</sub> της Rivastigmine ήταν περίπου 60% υψηλότερη και η AUC της Rivastigmine ήταν υπερδιπλάσια σε άτομα με ήπια έως μέτρια επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας από ό,τι σε υγιή άτομα.

**Άτομα με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία:** Η C<sub>max</sub> και η AUC της Rivastigmine ήταν υπερδιπλάσιες σε άτομα με μέτρια επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με υγιή άτομα. Πάντως δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη C<sub>max</sub> και στη AUC της Rivastigmine σε άτομα με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

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

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

Η Rivastigmine δεν είχε μεταλλαξογόνο δράση σε μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*, με μόνη εξαίρεση μια δοκιμασία χρωμοσωματικών εκτοπιών που έγινε σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα, σε δόση  $10^4$  φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση. Η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν αρνητική. Ο κύριος μεταβολίτης NAP226-90 δεν παρουσίασε επίσης δυναμικό γονιδοτοξικότητας.

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

Στα πειραματόζωα, η Rivastigmine διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Μελέτες με από του στόματος χορήγηση σε κυοφορούντες θηλυκούς επίμυες και κονίλους 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.

Σε μια μελέτη με κονίλους ταυτοποιήθηκε η δυνητικότητα ενός ήπιου ερεθισμού στα μάτια/βλεννογόνο της rivastigmine.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βενζοϊκό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, διυδρικό κιτρικό νάτριο, κίτρινη κινολίνη (E104), ύδωρ κεκαθαρισμένο.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Πριν το άνοιγμα: 3 χρόνια.

Το RIVASTIGMINE/ADELCO 2mg/ml πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 1 μηνός μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

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

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη σε όρθια θέση.

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

Γυάλινα καραμελόχρωμα φιαλίδια υδρ. κλάσης III με βιδωτό πώμα ασφαλείας που φέρουν ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας και περιέχουν 120 ml διαλύματος. Κάθε κουτί περιέχει ένα μπουκάλι των 120ml και ένα φύλλο οδηγιών για τον χρήστη.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ - ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ**

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

ADELCO - ΧΡΩΜΑΤΟΥΡΓΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ ΑΦΩΝ Ε. ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Α.Ε.

ΠΕΙΡΑΙΩΣ 37 ΜΟΣΧΑΤΟ 183 46 - ΑΘΗΝΑ, ΤΗΛ.: 2104819311-4, FAX: 2104816790

#### **Παρασκευαστής**

ΚΛΕΒΑ ΑΦΒΕΕ - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λ. ΠΑΡΝΗΘΟΣ 189, ΑΧΑΡΝΑΙ 13675 - ΑΤΤΙΚΗ, ΤΗΛ.: 2102402404-7

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**