

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg capsule rigide  
Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.  
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.  
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.  
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore giallo e testa di colore giallo, con il marchio "RIV 1,5 mg" di colore rosso sul corpo.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo e testa di colore arancio, con il marchio "RIV 3 mg" di colore rosso sul corpo.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo e testa di colore rosso, con il marchio "RIV 4,5 mg" di colore bianco sul corpo.

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore arancio e testa di colore rosso, con il marchio "RIV 6 mg" di colore rosso sul corpo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.  
Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

#### Posologia

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

#### Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

### Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

### Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque un maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

### Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

### Insufficienza renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con insufficienza renale o epatica da lieve a moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale poiché i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono riscontrare più reazioni avverse dose-dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati; rivastigmina capsule può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purché siano attentamente monitorati (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2).

### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di rivastigmina nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

## **4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili

a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto possono verificarsi reazioni cutanee al sito di applicazione, che solitamente sono di intensità leggera o moderata. Tali reazioni non sono di per sé indici di sensibilizzazione, tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può provocare dermatite allergica da contatto.

Si deve ipotizzare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si espandono oltre le dimensioni del cerotto, se vi sono segni di una reazione locale più intensa (es. eritemi, edemi, papule, vescicole in aumento) e se i sintomi non migliorano in modo significativo entro 48 ore dalla rimozione del cerotto. In questi casi è necessario interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. È possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e i "caregivers" (coloro che assistono abitualmente i pazienti) devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con liquidi intravenosi e riducendo la dose oppure interrompendo il trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela nei pazienti a maggior rischio di sviluppare torsione di punta; per esempio pazienti con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto miocardico, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, oppure pazienti in terapia concomitante con medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT e/o torsione di punta (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. È consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina contro lo 0% con placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

#### Popolazioni particolari

I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono riscontrare reazioni più avverse (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. La rivastigmina può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina potrebbe interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutinina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi betabloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I betabloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati a un rischio maggiore, ma sono state ricevute anche segnalazioni relative a pazienti in trattamento con altri betabloccanti. Pertanto, si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con betabloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralpride), pimozide, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. In studi peri/postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

##### Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

##### Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

##### Elenchi delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

**Tabella 1**

<b>Infezioni ed infestazioni</b> Molto raro	Infezioni urinarie
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Molto comune Comune Non nota	Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione
<b>Disturbi psichiatrici</b> Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Molto raro Non nota	Agitazione Confusione Ansia Incubi Insonnia Depressione Allucinazioni Aggressività, irrequietezza
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Molto comune Comune Comune Comune Non comune Raro Molto raro	Capogiri Cefalea Sonnolenza Tremori Sincope Crisi convulsive Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson).
<b>Patologie cardiache</b> Raro Molto raro  Non nota	Angina pectoris Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia) Sindrome del nodo del seno
<b>Patologie vascolari</b> Molto raro	Ipertensione
<b>Patologie gastrointestinali</b> Molto comune Molto comune Molto comune Comune Raro Molto raro Molto raro Non nota	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ulcera gastrica e duodenale Emorragia gastrointestinale Pancreatite Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie epatobiliari</b> Non comune Non nota	Alterazione dei test di funzionalità epatica Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Comune Raro Non nota	Iperidrosi Rash cutaneo Prurito, dermatite allergica (disseminata)

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Comune Comune Non comune	Fatica ed astenia Malessere Cadute
<b>Esami diagnostici</b> Comune	Perdita di peso

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con rivastigmina cerotti transdermici: delirio, piressia, diminuzione dell'appetito, incontinenza urinaria (comune), iperattività psicomotoria (non comune), eritemi, orticaria, vescicole, dermatite allergica (non nota).

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in studi clinici condotti in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina capsule.

**Tabella 2**

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Comune Comune	Diminuzione dell'appetito Disidratazione
<b>Disturbi psichiatrici</b> Comune Comune Comune Comune Comune Non nota	Insonnia Ansia Irrequietezza Allucinazioni visive Depressione Aggressività
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune	Tremori Capogiri Sonnolenza Cefalea Malattia di Parkinson (peggioramento) Bradicinesia Discinesia Ipocinesia Rigidità a ruota dentata Distonia
<b>Patologie cardiache</b> Comune Non comune Non comune Non nota	Bradycardia Fibrillazione atriale Blocco atrioventricolare Sindrome del nodo del seno
<b>Patologie vascolari</b> Comune Non comune	Iperensione Ipotensione
<b>Patologie gastrointestinali</b> Molto comune Molto comune Comune Comune Comune	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ipersecrezione salivare
<b>Patologie epato-biliari</b> Non nota	Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto</b>	



<b>sottocutaneo</b> Comune Non nota	Iperidrosi Dermatite allergica (disseminata)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Molto comune Comune Comune Comune	Cadute Fatica ed astenia Disturbi dell'andatura Andatura parkinsoniana

La seguente ulteriore reazione avversa è stata osservata durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson trattati con rivastigmina cerotti transdermici: agitazione (comune).

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina, su cui si sono verificati eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

**Tabella 3**

<b>Eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson</b>	<b>Rivastigmina N (%)</b>	<b>Placebo N (%)</b>
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi predefiniti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)
Malattia di Parkinson (peggiornamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Ipcinesia	1 (0,3)	0
Disturbi del movimento	1 (0,3)	0
Bradichinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Andatura anormale	5 (1,4)	0
Rigidità muscolare	1 (0,3)	0
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0,8)	0
Irrigidimento	1 (0,3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0,3)	0

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'**allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

È stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, convulsioni e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

#### Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

#### Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori, quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico, un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responder del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

**Tabella 4**

	<b>Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)</b>			
	<b>Intent to Treat</b>		<b>Ultima osservazione effettuata</b>	
<b>Misurazione della risposta</b>	<b>Rivastigmina 6-12 mg N=473</b>	<b>Placebo N=472</b>	<b>Rivastigmina 6-12 mg N=379</b>	<b>Placebo N=444</b>
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

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

#### Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog, una scala di valutazione della capacità cognitiva e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabella 5**

<b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Rivastigmina</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>ITT + popolazione RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media Basale ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5

<b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Rivastigmina</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - popolazione LOCF</b> Media Basale ± DS Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	(n=287) 24,0 ± 10,3 <b>2,5 ± 8,4</b>	(n=154) 24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	(n=289) n/a <b>3,7 ± 1,4</b>	(n=158) n/a 4,3 ± 1,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

<sup>2</sup> Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

**Tabella 6**

<b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pazienti con allucinazioni visive</b>		<b>Pazienti senza allucinazioni visive</b>	
<b>ITT + popolazione RDO</b> Media Basale ± DS Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	(n=107) 25,4 ± 9,9 <b>1,0 ± 9,2</b>	(n=60) 27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	(n=220) 23,1 ± 10,4 <b>2,6 ± 7,6</b>	(n=101) 22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)</b>		<b>Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT - popolazione RDO</b> Media Basale ± DS Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	(n=87) 32,6 ± 10,4 <b>2,6 ± 9,4</b>	(n=44) 33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	(n=237) 20,6 ± 7,9 <b>1,9 ± 7,7</b>	(n=115) 20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del  $36\% \pm 13\%$  circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90', riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

### Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

### Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi in vitro, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

### Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina imm modificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di  $^{14}C$ -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

### Popolazione anziana

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti con Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

### Compromissione della funzionalità epatica

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

### Insufficienza renale

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagenica in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici alla dose di 10<sup>4</sup> volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratti e conigli gravidi non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg capsule rigide:

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Titanio diossido (E171)
- Ossido di ferro giallo (E172)

Contenuto della capsula:

- Cellulosa microcristallina
- Magnesio stearato
- Ipromellosa
- Silice colloidale anidra

Inchiostro da stampa:

- Gommalacca
- Ossido di ferro rosso (E172)

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg e 6 mg capsule rigide:

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Titanio diossido (E171)
- Ossido di ferro giallo (E172)
- Ossido di ferro rosso (E172)

Contenuto della capsula:

- Cellulosa microcristallina
- Magnesio stearato
- Ipromellosa
- Silice colloidale anidra

Inchiostro da stampa:

- Gommalacca
- Ossido di ferro rosso (E172)

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg capsule rigide:

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Titanio diossido (E171)
- Ossido di ferro giallo (E172)
- Ossido di ferro rosso (E172)

Contenuto della capsula:

- Cellulosa microcristallina
- Magnesio stearato
- Ipromellosa
- Silice colloidale anidra

Inchiostro da stampa:

- Gommalacca
- Titanio diossido (E171)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Blister costituito da un vassoio in PVC trasparente con foglio di copertura azzurro contenente 14 capsule. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg capsule rigide:

EU/1/09/585/001  
EU/1/09/585/002  
EU/1/09/585/003  
EU/1/09/585/004

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg capsule rigide:

EU/1/09/585/005  
EU/1/09/585/006  
EU/1/09/585/007  
EU/1/09/585/008

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg capsule rigide:

EU/1/09/585/009  
EU/1/09/585/010  
EU/1/09/585/011  
EU/1/09/585/012

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg capsule rigide:

EU/1/09/585/013  
EU/1/09/585/014  
EU/1/09/585/015  
EU/1/09/585/016

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11/12/2009

Data del primo rinnovo: 19/08/2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml soluzione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 2 mg di rivastigmina.

Eccipiente con effetto noto.

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

Soluzione limpida di colore giallo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

#### Posologia

La rivastigmina soluzione orale va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. La quantità stabilita di soluzione deve essere prelevata dal contenitore utilizzando la siringa dosatrice per somministrazione orale fornita. La rivastigmina soluzione orale può essere assunta direttamente dalla siringa. La soluzione orale e le capsule di rivastigmina possono essere scambiate agli stessi dosaggi.

#### Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

#### Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere

temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

#### Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

#### Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

#### Insufficienza renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata.

Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poiché i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose-dipendenti.

I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati; rivastigmina capsule può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purché siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di rivastigmina nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

### **4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto possono verificarsi reazioni cutanee al sito di applicazione, che solitamente sono di intensità leggera o moderata. Tali reazioni non sono di per sé indici di sensibilizzazione, tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può provocare dermatite allergica da contatto.

Si deve ipotizzare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si espandono oltre le dimensioni del cerotto, se vi sono segni di una reazione locale più intensa (es. eritemi, edemi, papule, vescicole in aumento) e se i sintomi non migliorano in modo significativo entro 48 ore dalla rimozione del cerotto. In questi casi è necessario interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. È possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e i "caregivers" (coloro che assistono abitualmente i pazienti) devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela nei pazienti a maggior rischio di sviluppare torsione di punta; per esempio pazienti con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto miocardico, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, oppure pazienti in terapia concomitante con medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT e/o torsione di punta (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. È consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

Uno degli eccipienti di Rivastigmina 1 A Pharma soluzione orale è il sodio benzoato. L'acido benzoico è un lieve irritante per la pelle, gli occhi e le mucose.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un' aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell' 1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

#### Popolazioni particolari

I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. La rivastigmina può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

#### Rivastigmina 1 A Pharma contiene sale e sodio benzoato

Questo medicinale contiene 1 mg di sodio benzoato per ogni ml di soluzione orale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ogni ml di soluzione orale, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina potrebbe interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutinina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi betabloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I betabloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati a un rischio maggiore, ma sono state ricevute anche segnalazioni relative a pazienti in trattamento con altri betabloccanti. Pertanto, si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con betabloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralpride), pimozide, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacin, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

##### Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

##### Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

##### Elenchi delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

**Tabella 1**

<p><b>Infezioni ed infestazioni</b> Molto raro</p>	Infezioni urinarie
<p><b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Molto comune Comune Non nota</p>	Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione
<p><b>Disturbi psichiatrici</b> Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Molto raro Non nota</p>	Agitazione Confusione Ansia Incubi Insonnia Depressione Allucinazioni Aggressività, irrequietezza
<p><b>Patologie del sistema nervoso</b> Molto comune Comune Comune Comune Non comune Raro Molto raro</p>	Capogiri Cefalea Sonnolenza Tremori Sincope Crisi convulsive Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson).
<p><b>Patologie cardiache</b> Raro Molto raro  Non nota</p>	Angina pectoris Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia) Sindrome del nodo del seno
<p><b>Patologie vascolari</b> Molto raro</p>	Ipertensione
<p><b>Patologie gastrointestinali</b> Molto comune Molto comune Molto comune Comune Raro Molto raro Molto raro Non nota</p>	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ulcera gastrica e duodenale Emorragia gastrointestinale Pancreatite Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4)
<p><b>Patologie epatobiliari</b> Non comune Non nota</p>	Alterazione dei test di funzionalità epatica Epatite
<p><b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Comune Raro Non nota</p>	Iperidrosi Rash cutaneo Prurito, dermatite allergica (disseminata)

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Malessere
Non comune	Cadute
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Perdita di peso

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con rivastigmina cerotti transdermici: delirio, piressia, diminuzione dell'appetito, incontinenza urinaria (comune), iperattività psicomotoria (non comune), eritemi, orticaria, vescicole, dermatite allergica (non nota).

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in studi clinici condotti in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina capsule.

**Tabella 2**

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Diminuzione dell'appetito
Comune	Disidratazione
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Insonnia
Comune	Ansia
Comune	Irrequietezza
Comune	Allucinazioni visive
Comune	Depressione
Non nota	Aggressività
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Tremori
Comune	Capogiri
Comune	Sonnolenza
Comune	Cefalea
Comune	Malattia di Parkinson (peggioramento)
Comune	Bradichinesia
Comune	Discinesia
Comune	Ipocinesia
Comune	Rigidità a ruota dentata
Non comune	Distonia
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Bradicardia
Non comune	Fibrillazione atriale
Non comune	Blocco atrioventricolare
Non nota	Sindrome del nodo del seno
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Iperensione
Non comune	Ipotensione
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito
Comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Comune	Ipersecrezione salivare
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto</b>	

<b>sottocutaneo</b> Comune Non nota	Iperidrosi Dermatite allergica (disseminata)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Molto comune Comune Comune Comune	Cadute Fatica ed astenia Disturbi all'andatura Andatura parkinsoniana

La seguente ulteriore reazione avversa è stata osservata durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson trattati con rivastigmina cerotti transdermici: agitazione (comune).

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e trattati con rivastigmina, in cui si sono verificati eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

**Tabella 3**

<b>Eventi avversi predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson</b>	<b>Rivastigmina N (%)</b>	<b>Placebo N (%)</b>
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi predefiniti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)
Malattia di Parkinson (peggioramento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Ipcinesia	1 (0,3)	0
Disturbi del movimento	1 (0,3)	0
Bradichinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Andatura anormale	5 (1,4)	0
Rigidità muscolare	1 (0,3)	0
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0,8)	0
Irrigidimento	1 (0,3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0,3)	0

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'**allegato V**.



## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

È stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, convulsioni e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

### Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

### Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus

(Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata di seguito. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responder del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

**Tabella 4**

	<b>Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)</b>			
	<b>Intent to Treat</b>		<b>Ultima osservazione effettuata</b>	
<b>Misurazione della risposta</b>	<b>Rivastigmina 6-12 mg N=473</b>	<b>Placebo N=472</b>	<b>Rivastigmina 6-12 mg N=379</b>	<b>Placebo N=444</b>
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

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

#### Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog (una scala di valutazione della capacità cognitiva) e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabella 5**

<b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Rivastigmina</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>ITT + popolazione RDO</b> Media Basale ± DS Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	(n=329) 23,8 ± 10,2 <b>2,1 ± 8,2</b>	(n=161) 24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	(n=329) n/a <b>3,8 ± 1,4</b>	(n=165) n/a 4,3 ± 1,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - popolazione LOCF</b> Media Basale ± DS Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	(n=287) 24,0 ± 10,3 <b>2,5 ± 8,4</b>	(n=154) 24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	(n=289) n/a <b>3,7 ± 1,4</b>	(n=158) n/a 4,3 ± 1,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

<sup>2</sup> Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren  
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

**Tabella 6**

<b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pazienti con allucinazioni visive</b>		<b>Pazienti senza allucinazioni visive</b>	
<b>ITT + popolazione RDO</b> Media Basale ± DS Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	(n=107) 25,4 ± 9,9 <b>1,0 ± 9,2</b>	(n=60) 27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	(n=220) 23,1 ± 10,4 <b>2,6 ± 7,6</b>	(n=101) 22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)</b>		<b>Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT - popolazione RDO</b> Media Basale ± DS Variazione media alla 24 <sup>ma</sup> settimana ± DS	(n=87) 32,6 ± 10,4 <b>2,6 ± 9,4</b>	(n=44) 33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	(n=237) 20,6 ± 7,9 <b>1,9 ± 7,7</b>	(n=115) 20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Differenza a terapia accomodata P rispetto a placebo	4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del  $36\% \pm 13\%$  circa. L'assunzione di rivastigmina soluzione orale con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 74', riduce i valori di  $C_{max}$  del 43% ed aumenta l'AUC di circa il 9%.

### Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

### Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi in vitro, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

### Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina imm modificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di  $^{14}C$ -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

### Popolazione anziana

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

### Compromissione della funzionalità epatica

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

### Insufficienza renale

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratti e conigli gravidi non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- Sodio benzoato
- Acido citrico
- Sodio citrato
- Chinolina gialla solubile in acqua (E104)
- Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Rivastigmina 1 A Pharma soluzione orale va usato entro 1 mese dall'apertura del flacone.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.

Conservare in posizione verticale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bottiglia di vetro ambrato di tipo III, con copertura di sicurezza a prova di bambino e tubicino di pescaggio collegato al tappo di chiusura del flacone inserito nel collo della bottiglia. Bottiglia da 50 ml

o 120 ml. Nella confezione della soluzione orale è presente una siringa dosatrice per somministrazione orale contenuta in un tubo di plastica.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La quantità stabilita di soluzione deve essere prelevata dalla bottiglia utilizzando la siringa dosatrice per somministrazione orale fornita.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/585/017  
EU/1/09/585/018

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11/12/2009  
Data del primo rinnovo: 19/08/2014

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

### Capsule rigide

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Germania

### Soluzione orale

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764,  
08013 Barcelona  
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale su prescrizione medica limitativa, riservato all'uso in determinate aree specializzate (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### *Sistema di farmacovigilanza*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come presentato nel modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il ciclo PSUR di Rivastigmina 1 A Pharma è allineato con il prodotto di riferimento, Exelon, fino a quando non sia altrimenti specificato.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.



## Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del).

Se le date per la presentazione di un PSUR e dell'aggiornamento di un RMP coincidono, possono essere presentati contemporaneamente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 1,5 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide  
56 capsule rigide  
112 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/585/001  
EU/1/09/585/002  
EU/1/09/585/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 3 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide  
56 capsule rigide  
112 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/585/005  
EU/1/09/585/006  
EU/1/09/585/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 4,5 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide

56 capsule rigide

112 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/585/009  
EU/1/09/585/010  
EU/1/09/585/011

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 6 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide

56 capsule rigide

112 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/585/013  
EU/1/09/585/014  
EU/1/09/585/015

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER ALU/PVC**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg capsule rigide

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA PER FLACONE DI VETRO  
ETICHETTA PER FLACONE DI VETRO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml soluzione orale

rivastigmina (come idrogeno tartrato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 2 mg di rivastigmina (come idrogeno tartrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio benzoato (E 211). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

50 ml soluzione orale

120 ml soluzione orale

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo l'apertura: 1 mese



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.  
Conservare in posizione eretta.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/585/017  
EU/1/09/585/018

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

*Solo per la scatola:*  
Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

*Solo per la scatola:*  
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

*Solo per la scatola:*

PC  
SN  
NN

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg capsule rigide**

**Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg capsule rigide**

**Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg capsule rigide**

**Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg capsule rigide**

Rivastigmina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Rivastigmina 1 A Pharma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina 1 A Pharma
3. Come prendere Rivastigmina 1 A Pharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivastigmina 1 A Pharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Cos'è Rivastigmina 1 A Pharma e a cosa serve**

Il principio attivo di Rivastigmina 1 A Pharma è la rivastigmina.

La rivastigmina appartiene a una classe di sostanze denominate inibitori della colinesterasi. Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer o da demenza dovuta al morbo di Parkinson, muoiono certe cellule nervose nel cervello, provocando bassi livelli del neurotrasmettitore denominato acetilcolina (sostanza che consente alle cellule nervose di comunicare le une con le altre). La rivastigmina lavora bloccando gli enzimi che abbattano l'acetilcolina, cioè l'acetilcolinesterasi e la butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Rivastigmina 1 A Pharma consente di aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, contribuendo ad attenuare i sintomi della malattia di Alzheimer e la demenza associata con il morbo di Parkinson.

Rivastigmina 1 A Pharma si usa per il trattamento di pazienti adulti affetti da demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave: si tratta di un disturbo cerebrale progressivo che si ripercuote gradualmente sulla memoria, sulla capacità intellettuale e sul comportamento. Le capsule e la soluzione orale possono essere usate anche per il trattamento della demenza nei pazienti adulti affetti dal morbo di Parkinson.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina 1 A Pharma**

#### **Non prenda Rivastigmina 1 A Pharma**

- se è allergico alla rivastigmina (principio attivo di Rivastigmina 1 A Pharma) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una precedente reazione cutanea riconducibile a dermatite allergica da contatto con rivastigmina.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Rivastigmina 1 A Pharma.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Rivastigmina 1 A Pharma

- se ha oppure ha già avuto battito cardiaco irregolare o lento
- se ha oppure ha già avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva
- se ha oppure ha già avuto difficoltà ad urinare
- se ha oppure ha già avuto convulsioni
- se ha oppure ha già avuto asma o disturbi respiratori gravi
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità renale
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità del fegato
- se soffre di tremori
- se pesa poco
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Rivastigmina 1 A Pharma per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

### **Bambini e adolescenti**

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina 1 A Pharma nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

### **Altri medicinali e Rivastigmina 1 A Pharma**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Rivastigmina 1 A Pharma non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali che hanno effetti simili. Rivastigmina 1 A Pharma può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali usati per alleviare i crampi allo stomaco o gli spasmi, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Rivastigmina 1 A Pharma non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Rivastigmina 1 A Pharma, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poiché Rivastigmina 1 A Pharma può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando rivastigmina 1 A Pharma viene assunto insieme a betabloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, è necessario valutare il rapporto fra il beneficio dell'uso di Rivastigmina 1 A Pharma e i possibili effetti che potrebbe avere sul bambino. Rivastigmina 1 A Pharma non deve essere usato in gravidanza se non in caso di reale necessità.

Durante il trattamento con Rivastigmina 1 A Pharma non deve allattare al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Il medico le dirà se la malattia le consente di guidare e utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Rivastigmina 1 A Pharma può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assonnato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

### **3. Come prendere Rivastigmina 1 A Pharma**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Come iniziare il trattamento**

Il suo medico curante le dirà quale dose di Rivastigmina 1 A Pharma prendere.

- Il trattamento inizia di solito con una dose bassa.
- Il medico aumenterà gradualmente la dose in base alla sua risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è di 6 mg due volte al giorno.

Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha assunto Rivastigmina 1 A Pharma per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

#### **Assunzione del medicinale**

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Rivastigmina 1 A Pharma.
- Per trarre vantaggio dal trattamento, prendere il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Rivastigmina 1 A Pharma due volte al giorno, alla mattina e alla sera, con il cibo.
- Assuma le capsule intere con una bevanda.
- Non apra o rompa le capsule.

#### **Se prende Rivastigmina 1 A Pharma più di quanto deve**

Se per errore prende più Rivastigmina 1 A Pharma di quanto deve, informi il medico. Lei potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Rivastigmina 1 A Pharma hanno manifestato sensazione di malessere (nausea) o malessere reale (vomito), diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

#### **Se dimentica di prendere Rivastigmina 1 A Pharma**

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di Rivastigmina 1 A Pharma, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il suo corpo si abitua al medicinale.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea, vomito, diarrea

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremore o sensazione di confusione
- Diminuzione dell'appetito
- Incubi

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del suo fegato

**Raro** (può interessare fino a 1 persona su 1000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- Pressione alta
- Infezioni delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, senso di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare

**Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson**

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10)

- Tremori
- Svenimenti
- Cadute accidentali

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti

**Ulteriori effetti indesiderati segnalati con cerotti transdermici che potrebbero manifestarsi con le capsule rigide:**

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità di trattenere adeguatamente l'urina)

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Iperattività (alto livello di attività, irrequietezza)

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazione allergica dove è stato usato il cerotto, come bolle o infiammazione cutanea

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perché potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Rivastigmina 1 A Pharma**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Rivastigmina 1 A Pharma dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sul flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Rivastigmina 1 A Pharma**

- Il principio attivo è rivastigmina idrogeno tartrato.
- Gli altri componenti sono ipromellosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, gelatina, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso, titanio diossido e



gommalacca.

Ciascuna capsula di Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg contiene 1,5 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg contiene 3 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg contiene 4,5 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg contiene 6 mg di rivastigmina.

#### **Descrizione dell'aspetto di Rivastigmina 1 A Pharma e contenuto della confezione**

- Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa gialla ed un corpo giallo, con una scritta rossa "RIV 1,5 mg" sul corpo.
- Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa arancione ed un corpo arancione, con una scritta rossa "RIV 3 mg" sul corpo.
- Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa rossa ed un corpo rosso, con una scritta bianca "RIV 4,5 mg" sul corpo.
- Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa rossa ed un corpo arancione, con una scritta rossa "RIV 6 mg" sul corpo.

Sono confezionate in blister disponibili in tre diversi astucci (28, 56 o 112 capsule), ma queste possono non essere disponibili nel suo paese.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

#### **Produttore**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97  
Tel: +49 8024 908-3030  
E-mail: medwiss@1apharma.com

**България**

България  
Сандоз България КЧТ  
Тел.: + 359 2 970 47 47  
regaffairs.bg@sandoz.com

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-14000 Praha 4 - Nusle  
E-mail: office.cz@sandoz.com  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 8024 908 0  
E-mail: service@hexal.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE-11312 Tallinn  
Tel: +372 6652400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache Nº 56  
28033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: + 33 1 4964 4800

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel.: + 36 1 430 2890  
E-mail: info.hungary@sandoz.com

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: + 31 36 5241600  
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
E-mail: info.danmark@sandoz.com

**Österreich**

Hexal GmbH  
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05  
A-1020 Wien  
Austria  
Tel: +43 (0)1 480 56 03

**Polska**

Sandoz Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL-02-672 Warszawa  
Tel: + 48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E  
Taguspark  
2740-255 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 211 964 000

**România**

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A,  
Târgu Mureş, 540472  
România  
Phone: +40 21 310 44 30

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Newtown  
IE-Bantry Co. Cork  
P75 V009  
Tel: +353 27 50077

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmannahöfn  
Danmörk  
Tlf: + 45 6369 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.a  
Largo Umberto Boccioni 1  
I-21040 Origgio (VA)  
Tel: + 39 02 96541

**Κύπρος**

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd  
Γύλντίζ31-3042 Λεμεσός  
Τηλέφωνο: 00357 25372425  
Φαξ: 00357 25376400  
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
K.Valdemāra Str. 33 – 29  
LV-1010 Riga  
Tel: + 371 67892006

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office  
Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: + 370 5 2636037

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: + 386 1 5802111  
E-mail: info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S  
Danmark  
Tel: + 45 6395 1000  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
E-mail: info.sverige@sandoz.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 5338 2000

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb  
Tel: +38512353111  
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml soluzione orale** rivastigmina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.**

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Rivastigmina 1 A Pharma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina 1 A Pharma
3. Come prendere Rivastigmina 1 A Pharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivastigmina 1 A Pharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Rivastigmina 1 A Pharma e a cosa serve**

Il principio attivo di Rivastigmina 1 A Pharma è la rivastigmina.

La rivastigmina appartiene a una classe di sostanze denominate inibitori della colinesterasi. Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer o da demenza dovuta al morbo di Parkinson, muoiono certe cellule nervose nel cervello, provocando bassi livelli del neurotrasmettitore denominato acetilcolina (sostanza che consente alle cellule nervose di comunicare le une con le altre). La rivastigmina lavora bloccando gli enzimi che abbattano l'acetilcolina, cioè l'acetilcolinesterasi e la butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Rivastigmina 1 A Pharma consente di aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, contribuendo ad attenuare i sintomi della malattia di Alzheimer e la demenza associata con il morbo di Parkinson.

Rivastigmina 1 A Pharma si usa per il trattamento di pazienti adulti affetti da demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave: si tratta di un disturbo cerebrale progressivo che si ripercuote gradualmente sulla memoria, sulla capacità intellettuale e sul comportamento. Le capsule e la soluzione orale possono essere usate anche per il trattamento della demenza nei pazienti adulti affetti dal morbo di Parkinson.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivastigmina 1 A Pharma**

##### **Non prenda Rivastigmina 1 A Pharma**

- se è allergico alla rivastigmina (il principio attivo di Rivastigmina 1 A Pharma) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una precedente reazione cutanea riconducibile a dermatite allergica da contatto con rivastigmina.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Rivastigmina 1 A Pharma.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Rivastigmina 1 A Pharma

- se ha oppure ha già avuto battito cardiaco irregolare o lento.
- se ha oppure ha già avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.

- se ha oppure ha già avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha già avuto convulsioni.
- se ha oppure ha già avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità renale.
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità del fegato.
- se soffre di tremori.
- se pesa poco.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Rivastigmina 1 A Pharma per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

### **Bambini e adolescenti**

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina 1 A Pharma nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

### **Altri medicinali e Rivastigmina 1 A Pharma**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Rivastigmina 1 A Pharma non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali che hanno effetti simili. Rivastigmina 1 A Pharma può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali usati per alleviare i crampi allo stomaco o gli spasmi, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Rivastigmina 1 A Pharma non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Rivastigmina 1 A Pharma, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poiché Rivastigmina 1 A Pharma può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando rivastigmina 1 A Pharma viene assunto insieme a betabloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, è necessario valutare il rapporto fra il beneficio dell'uso di Rivastigmina 1 A Pharma e i possibili effetti che potrebbe avere sul bambino. Rivastigmina 1 A Pharma non deve essere usato in gravidanza se non in caso di reale necessità.

Durante il trattamento con Rivastigmina 1 A Pharma non deve allattare al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Il medico le dirà se la sua malattia le consente di guidare veicoli e utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Rivastigmina 1 A Pharma può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assonnato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

### **Rivastigmina 1 A Pharma contiene sale e sodio benzoato.**

Questo medicinale contiene 1 mg di sodio benzoato per ogni ml di soluzione orale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ogni ml di soluzione orale, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere Rivastigmina 1 A Pharma**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Come iniziare il trattamento**

Il suo medico curante le dirà quale dose di Rivastigmina 1 A Pharma prendere.

- Il trattamento inizia di solito con una dose bassa.
- Il medico aumenterà gradualmente la dose in base alla sua risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è di 6 mg (corrispondenti a 3 ml) due volte al giorno.

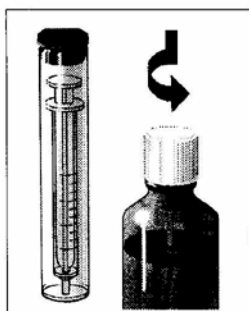
Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha preso Rivastigmina 1 A Pharma per più di tre giorni, consulti il suo medico prima di riprendere il trattamento.

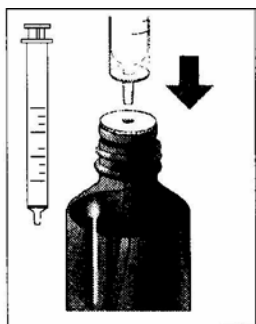
#### **Assunzione del medicinale**

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Rivastigmina 1 A Pharma.
- Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Rivastigmina 1 A Pharma due volte al giorno, alla mattina e alla sera, con del cibo.

#### **Istruzioni per l'uso**



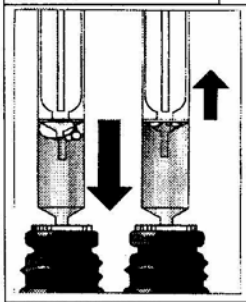
1. Preparazione del flacone e della siringa
  - Togliere la siringa dal tubo protettivo.
  - Per aprire il flacone, premere e ruotare il tappo di sicurezza.



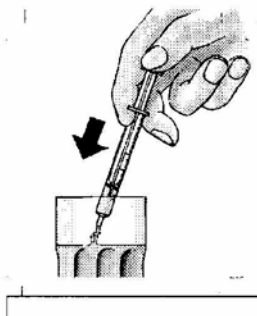
2. Inserimento della siringa nel flacone
  - Inserire l'ugello della siringa nell'apposito foro del sigillo bianco.



3. Riempimento della siringa
- Sollevare lo stantuffo fino a raggiungere la tacca corrispondente alla dose che il medico le ha prescritto.



4. Rimozione delle bolle
- Spingere e sollevare lo stantuffo alcune volte per eliminare eventuali bolle di grandi dimensioni.
  - Qualche bolla di piccola dimensione non è preoccupante e non influenza in alcun modo il corretto dosaggio.
  - Verificare che la dose sia ancora corretta.
  - Togliere quindi la siringa dal flacone.



5. Assunzione del medicinale
- Bere il medicinale direttamente dalla siringa.
  - E' possibile anche miscelare il medicinale in un bicchiere con poca acqua. Mescolare e bere tutta la miscela.



6. Dopo l'utilizzo della siringa
- Strofinare l'esterno della siringa con un fazzoletto di carta pulito.
  - Riporre la siringa nel suo tubo protettivo.
  - Rimettere il tappo di sicurezza sul flacone per chiuderlo.

### **Se prende Rivastigmina 1 A Pharma più di quanto deve**

Se per errore prende più Rivastigmina 1 A Pharma di quanto deve, informi il medico. Lei potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Rivastigmina 1 A Pharma hanno manifestato sensazione di malessere (nausea) o malessere reale (vomito), diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

### **Se dimentica di prendere Rivastigmina 1 A Pharma**

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di Rivastigmina 1 A Pharma, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il suo corpo si abitua al medicinale.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea, vomito, diarrea

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione
- Diminuzione dell'appetito
- Incubi

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del suo fegato

**Raro** (può interessare fino a 1 persona su 1000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- Pressione alta
- Infezioni delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, sensazione di irrequietezza



- Battito cardiaco irregolare

### **Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson**

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10)

- Tremori
- Svenimenti
- Cadute accidentali

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti

**Ulteriori effetti indesiderati segnalati con cerotti transdermici che possono manifestarsi con la soluzione orale:**

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità di trattenere adeguatamente l'urina)

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Iperattività (alto livello di attività, irrequietezza)

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazione allergica nel punto in cui è stato usato il cerotto (bolle o infiammazione cutanea)

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perché potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Rivastigmina 1 A Pharma**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Rivastigmina 1 A Pharma dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.

Conservare in posizione verticale.

Usare Rivastigmina 1 A Pharma soluzione orale entro 1 mese dall'apertura del flacone.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Rivastigmina 1 A Pharma**

- Il principio attivo è rivastigmina idrogeno tartrato. Ogni ml contiene un quantitativo di rivastigmina idrogeno tartrato corrispondente a 2 mg di rivastigmina base.
- Gli altri componenti sono sodio benzoato, acido citrico, sodio citrato, colorante giallo di chinolina (E104) e acqua purificata.

### **Descrizione dell'aspetto di Rivastigmina 1 A Pharma e contenuto della confezione**

Rivastigmina 1 A Pharma soluzione orale è disponibile in flacone di vetro ambrato con tappo di sicurezza a prova di bambino, sigillo, tubo pescante e pistone autoallineante, contenente 50 ml o 120 ml di una soluzione gialla, limpida (2.0 mg/ml base). La soluzione orale è confezionata con una siringa dosatrice orale contenuta in un tubo di plastica.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

1 A Pharma GmbH  
Industriestraße 18  
83607 Holzkirchen  
Germania

### **Produttore**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764,  
08013 Barcelona  
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Tel: +49 8024 908-3030  
E-mail: medwiss@lapharma.com

**България**

България  
Сандоз България КЧТ  
Тел.: + 359 2 970 47 47  
regaffairs.bg@sandoz.com

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-14000 Praha 4 - Nusle  
E-mail: office.cz@sandoz.com  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 8024 908 0  
E-mail: service@hexal.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE-11312 Tallinn  
Tel: +372 6652400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache Nº 56  
28033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel.: + 36 1 430 2890  
E-mail: info.hungary@sandoz.com

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: + 31 36 5241600  
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
info.norge@sandoz.com

**Österreich**

Österreich  
Hexal GmbH  
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05  
A-1020 Wien  
Tel: +43 (0)1 480 56 03

**Polska**

Sandoz Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL-02-672 Warszawa  
Tel: + 48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E  
Taguspark  
2740-255 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 211 964 000

**România**

SC Sandoz S.R.L.  
Str Livezeni nr. 7A,  
Târgu Mureş, 540472  
Romania

Tél: + 33 1 4964 4800

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Newtown  
IE-Bantry Co. Cork  
P75 V009  
Tel: +353 27 50077

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmannahöfn S  
Danmörk  
Tlf+ 45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.a  
Largo Umberto Boccioni 1  
I-21040 Origgio (VA)  
Tel: + 39 02 96541

**Κύπρος**

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd  
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός  
Τηλέφωνο: 00357 25372425  
Φαξ: 00357 25376400  
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvija filiāle  
K.Valdemāra Str. 33 – 29  
LV-1010 Riga  
Tel: + 371 67892006

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office  
Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: + 370 5 2636037

Phone: +40 21 310 44 30

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: + 386 1 5802111  
E-mail: info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S  
Tanska/Danmark  
Puh: + 358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
Danmark  
Tel: + 45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 5338 2000

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb  
Tel: +38512353111  
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.