

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 1,5 mg cápsulas duras EFG  
Rivastigmina Sandoz 3 mg cápsulas duras EFG  
Rivastigmina Sandoz 4,5 mg cápsulas duras EFG  
Rivastigmina Sandoz 6 mg cápsulas duras EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.  
Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.  
Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.  
Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color amarillo, con la marca de impresión roja «RIV 1,5 mg» en el cuerpo.

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color naranja, con la marca de impresión roja “RIV 3 mg” en el cuerpo.

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color rojo, con la marca de impresión blanca “RIV 4,5 mg” en el cuerpo.

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa de color rojo y el cuerpo de color naranja, con la marca de impresión roja “RIV 6 mg” en el cuerpo.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Párkinson idiopática.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

#### Posología

Rivastigmina debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas deben tragarse enteras.

### Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

### Determinación de la dosis

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

### Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Párkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Párkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

### Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

### Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco, en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas que dependen de la dosis.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave; sin embargo, las cápsulas de rivastigmina se pueden utilizar en esta población de pacientes siempre que se realice un seguimiento exhaustivo (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para rivastigmina en la población pediátrica para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

### 4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Los parches de rivastigmina pueden causar reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, que suelen ser leves o moderadas. Estas reacciones no indican una sensibilización. No obstante, el uso de parches de rivastigmina puede provocar dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del parche, si hay indicaciones de una reacción local más intensa (ej. eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran considerablemente en 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Han habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, deberá ajustarse la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del

esófago (ver sección 4.8). Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Rivastigmina puede causar bradicardia, lo que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con riesgo más alto de desarrollar torsades de pointes; por ejemplo, en aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia, o con el uso concomitante con fármacos que se sabe inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Párkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor (ver sección 4.8). Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Se deben seguir de forma exhaustiva las recomendaciones posológicas para ajustar la dosis según la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, rivastigmina puede utilizarse en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y sus posibles efectos aditivos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos aditivos causantes de bradicardia (que pueden dar lugar a síncope) con el uso combinado de diversos beta-bloqueantes (como atenolol) y rivastigmina. Se espera que los beta-

bloqueantes cardiovasculares se asocien con el mayor riesgo, pero se han recibido notificaciones también en pacientes que usaban otros beta-bloqueantes. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se combina rivastigmina con beta-bloqueantes y además otros fármacos para la bradicardia (p. ej., fármacos antiarrítmicos de clase III, agonistas de canales del calcio, glucósidos digitálicos, pilocarpina).

Puesto que la bradicardia constituye un factor de riesgo para las *torsades de pointes*, se debe actuar con precaución al combinar rivastigmina con medicamentos que inducen *torsades de pointes* tales como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y además puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG).

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En animales preñados, rivastigmina y/o sus metabolitos cruzaban la placenta. Se desconoce si es el caso en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

##### Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina en la fertilidad o el comportamiento reproductivo de las ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de rivastigmina en la fertilidad humana.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAM) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

### Lista en forma de tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y frecuencia MEDRA. Las categorías de frecuencias se han definido utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con rivastigmina.

**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b> Muy raras	Infección urinaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras No conocida	Agitación Confusión Ansiedad Pesadillas Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope Crisis epilépticas Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Párkinson)
<b>Trastornos cardíacos</b> Raras Muy raras  No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b> Muy raras	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras No conocida	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Poco frecuentes No conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes Raras No conocida	Hiperhidrosis Rash Prurito, dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga y astenia Malestar Caídas
<b>Exploraciones complementarias</b> Frecuentes	Pérdida de peso

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con rivastigmina parches transdérmicos: delirio, pirexia, disminución del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotriz (poco frecuente), eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (frecuencia no conocida).

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson tratados con rivastigmina.

**Tabla 2**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes Frecuentes	Disminución del apetito Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes No conocida	Insomnio Ansiedad Intranquilidad Alucinaciones visuales Depresión Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Temblor Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Enfermedad de Párkinson (empeoramiento) Bradicinesia Discinesias Hipocinesias Rigidez en rueda dentada Distonia
<b>Trastornos cardíacos</b> Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes No conocida	Bradicardia Fibrilación auricular Bloqueo aurículo-ventricular Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b> Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión Hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes	Náuseas Vómitos Diarrea



Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
<b>Síndrome del nodo sinusal</b>	
No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Caídas
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha
Frecuentes	Marcha Parkinsoniana

La siguiente reacción adversa adicional se ha observado en un estudio con pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson tratados con parches transdérmicos de rivastigmina: agitación (frecuente).

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con rivastigmina en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas Parkinsonianos.

**Tabla 3**

<b>Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas Parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson</b>	<b>Rivastigmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Párkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

## Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se ha detectado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con intoxicaciones moderadas, tales como miosis, rubefacción, trastornos digestivos que incluyen dolores abdominales, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo y aumento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción y/o defecación involuntarias, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salivar.

En los casos más severos se pueden desarrollar efectos nicotínicos, tales como debilidad muscular, fasciculaciones, crisis epilépticas y parada respiratoria con posible desenlace mortal.

Asimismo, se han dado casos posteriores a la comercialización de mareo, temblores, cefalea, somnolencia, estado confusional, hipertensión, alucinaciones y malestar general.

## Tratamiento

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

### Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante períodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (Escala de Impresión Global de Cambio, valoración global completa del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (Escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada

por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-24.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 4. En estos ensayos se definió *a priori* como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6-12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

**Tabla 4**

Medida de Respuesta	Pacientes con Respuesta Clínicamente Significativa (%)			
	Intención de tratar		Última Observación Realizada	
	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

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

#### Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson se ha demostrado en un estudio pivotal multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-24. La eficacia se ha establecido mediante el uso de dos escalas independientes que fueron evaluadas a intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses como se muestra a continuación en la tabla 5: el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADCS-GCIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión del cambio global por parte del médico).

**Tabla 5**

Demencia asociada a la enfermedad de Párkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por				

tratamiento	2,88 <sup>1</sup>		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54 <sup>1</sup>		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

<sup>2</sup> Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

Aunque se demostró un efecto del tratamiento en la población total del estudio, los datos sugieren que en el subgrupo de pacientes con demencia moderada asociada a la enfermedad de Párkinson se observó un efecto del tratamiento mayor comparado con placebo. De manera similar, se observó un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con alucinaciones visuales (ver tabla 6).

**Tabla 6**

<b>Demencia asociada a la enfermedad de Párkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacientes con alucinaciones visuales</b>		<b>Pacientes sin alucinaciones visuales</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rivastigmina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Párkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se

alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción ( $t_{max}$ ) en 90 minutos, disminuye la  $C_{max}$  y aumenta el AUC en aprox. un 30%.

#### Distribución

Rivastigmina se une a proteínas aprox. en un 40%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8–2,7 l/kg.

#### Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Según los estudios *in vitro*, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas del citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. Basándonos en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

#### Eliminación

No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con  $^{14}C$ , la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Un análisis farmacocinético poblacional mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n = 75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de cápsulas orales de rivastigmina a dosis de hasta 12 mg/día.

#### Población de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

#### Insuficiencia hepática

El valor de la  $C_{max}$  de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

#### Insuficiencia renal

Los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis  $10^4$  veces la exposición

clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En estudios orales con ratas de ambos sexos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina en cuanto a fertilidad o comportamiento reproductivo de la generación parental o de sus crías.

Se identificó un leve potencial de irritación ocular/de la mucosa de rivastigmina en un estudio en conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Rivastigmina Sandoz 1,5 mg cápsulas duras EFG:

Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)

Relleno de la cápsula:

- Celulosa microcristalina
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- Sílice coloidal anhidra

Tinta de impresión:

- Goma laca
- Óxido de hierro rojo (E172)

Rivastigmina Sandoz 3 mg y 6 mg cápsulas duras EFG:

Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)

Relleno de la cápsula:

- Celulosa microcristalina
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- Sílice coloidal anhidra

Tinta de impresión:

- Goma laca
- Óxido de hierro rojo (E172)

Rivastigmina Sandoz 4,5 mg cápsulas duras EFG:

Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)

Relleno de la cápsula:

- Celulosa microcristalina
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- Sílice coloidal anhidra

Tinta de impresión:

- Goma laca
- Dióxido de titanio (E171)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

5 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

- Blister de PVC transparente con una lámina azul de recubrimiento con 14 cápsulas. Cada caja contiene 2, 4 u 8 blísters.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Rivastigmina Sandoz 1,5 mg cápsulas duras EFG:

EU/1/09/599/001  
EU/1/09/599/002  
EU/1/09/599/003

Rivastigmina Sandoz 3 mg cápsulas duras EFG:  
EU/1/09/599/005  
EU/1/09/599/006  
EU/1/09/599/007

Rivastigmina Sandoz 4,5 mg cápsulas duras EFG:  
EU/1/09/599/009  
EU/1/09/599/010  
EU/1/09/599/011

Rivastigmina Sandoz 6 mg cápsulas duras EFG:  
EU/1/09/599/013  
EU/1/09/599/014  
EU/1/09/599/015

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11/12/2009  
Fecha de la primera renovación: 11/07/2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>



## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 2 mg/ml solución oral EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 2 mg de rivastigmina.

### Excipiente con efecto conocido

Cada ml contiene 1 mg de benzoato de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral

Solución amarilla transparente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Párkinson idiopática.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

#### Posología

Rivastigmina solución oral debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja. Rivastigmina solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas pueden intercambiarse siempre que las dosis sean iguales.

#### Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

#### Determinación de la dosis

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

#### Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Párkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Párkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

#### Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

#### Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas que dependen de la dosis.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave; sin embargo, las cápsulas de rivastigmina se pueden utilizar en esta población de pacientes siempre que se realice un seguimiento exhaustivo (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para rivastigmina en la población pediátrica para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

### **4.3 Contraindicaciones**

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Los parches de rivastigmina pueden causar reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, que suelen ser leves o moderadas. Estas reacciones no indican una sensibilización. No obstante, el uso de parches de rivastigmina puede provocar dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del parche, si hay indicaciones de una reacción local más intensa (ej. eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran considerablemente en 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Han habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, deberá ajustarse la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del esófago (ver sección 4.8). Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Rivastigmina puede causar bradicardia, lo que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con riesgo más alto de desarrollar torsades de pointes; por ejemplo, en aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a

hipopotasesia o hipomagnesemia, o con el uso concomitante con fármacos que se sabe inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Uno de los excipientes presentes en rivastigmina solución oral es el benzoato sódico. El ácido benzoico es ligeramente irritante para piel, ojos y mucosas.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Párkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor (ver sección 4.8). Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Se deben seguir de forma exhaustiva las recomendaciones posológicas para ajustar la dosis según la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, rivastigmina puede utilizarse en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpen el tratamiento por esta causa.

#### Rivastigmina Sandoz contiene sal de ácido benzoico y sodio

Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio en cada ml de solución oral.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada ml de solución oral; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y sus posibles efectos aditivos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos aditivos causantes de bradicardia (que pueden dar lugar a síncope) con el uso combinado de diversos beta-bloqueantes (como atenolol) y rivastigmina. Se espera que los beta-bloqueantes cardiovasculares se asocien con el mayor riesgo, pero se han recibido notificaciones también en pacientes que usaban otros beta-bloqueantes. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se combina rivastigmina con beta-bloqueantes y además otros fármacos para la bradicardia (p. ej., fármacos antiarrítmicos de clase III, agonistas de canales del calcio, glucósidos digitálicos, pilocarpina).

Puesto que la bradicardia constituye un factor de riesgo para las *torsades de pointes*, se debe actuar con precaución al combinar rivastigmina con medicamentos que inducen *torsades de pointes* tales como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y además puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG).

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En animales preñados, rivastigmina y/o sus metabolitos cruzaban la placenta. Se desconoce si es el caso en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

##### Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina en la fertilidad o el comportamiento reproductivo de las ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina en la fertilidad humana.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAM) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

Lista en forma de tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y frecuencia MEDRA. Las categorías de frecuencias se han definido utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con rivastigmina.

**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b> Muy raras	Infección urinaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras No conocida	Agitación Confusión Ansiedad Pesadillas Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope Crisis epilépticas Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Párkinson)
<b>Trastornos cardíacos</b> Raras Muy raras  No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b> Muy raras	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras No conocida	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas

No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Raras	Rash
No conocida	Prurito, dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Caídas
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Pérdida de peso

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con rivastigmina parches transdérmicos: delirio, pirexia, disminución del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotriz (poco frecuente), eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (frecuencia no conocida).

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson tratados con rivastigmina.

**Tabla 2**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Disminución del apetito
Frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales
Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Enfermedad de Párkinson (empeoramiento)
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Frecuentes	Hipocinesias
Frecuentes	Rigidez en rueda dentada
Poco frecuentes	Distonia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos

Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Hipersecreción salivar
<b>Trastornos hepatobiliares</b> No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes No conocida	Hiperhidrosis Dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Caídas Fatiga y astenia Trastorno de la marcha Marcha Parkinsoniana

La siguiente reacción adversa adicional se ha observado en un estudio con pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson tratados con parches transdérmicos de rivastigmina: agitación (frecuente).

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con rivastigmina en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas Parkinsonianos.

**Tabla 3**

<b>Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas Parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson</b>	<b>Rivastigmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Párkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).



## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se ha detectado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con intoxicaciones moderadas tales como miosis, rubefacción, trastornos digestivos que incluyen dolores abdominales, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo y aumento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción y/o defecación involuntarias, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salivar.

En los casos más severos se pueden desarrollar efectos nicotínicos, tales como debilidad muscular, fasciculaciones, crisis epilépticas y parada respiratoria con posible desenlace mortal.

Asimismo, se han dado casos posteriores a la comercialización de mareo, temblores, cefalea, somnolencia, estado confusional, hipertensión, alucinaciones y malestar general.

### Tratamiento

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

### Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante períodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (Escala

de Impresión Global de Cambio, valoración global completa del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (Escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-24.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 4. En estos ensayos se definió *a priori* como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

**Tabla 4**

Medida de Respuesta	Pacientes con Respuesta Clínicamente Significativa (%)			
	Intención de tratar		Última Observación Realizada	
	Rivastigmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

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

#### Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson se ha demostrado en un estudio pivotal multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-24. La eficacia se ha establecido mediante el uso de dos escalas independientes que fueron evaluadas a intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses como se muestra a continuación en la tabla 5: el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADCS-GCIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión del cambio global por parte del médico).

**Tabla 5**

Demencia asociada a la enfermedad de Párkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las				

24 semanas $\pm$ DE	<b>2,1 <math>\pm</math> 8,2</b>	-0,7 $\pm$ 7,5	<b>3,8 <math>\pm</math> 1,4</b>	4,3 $\pm$ 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,88 <sup>1</sup>		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal $\pm$ DE	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas $\pm$ DE	<b>2,5 <math>\pm</math> 8,4</b>	-0,8 $\pm$ 7,5	<b>3,7 <math>\pm</math> 1,4</b>	4,3 $\pm$ 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54 <sup>1</sup>		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

<sup>2</sup> Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

Aunque se demostró un efecto del tratamiento en la población total del estudio, los datos sugieren que en el subgrupo de pacientes con demencia moderada asociada a la enfermedad de Párkinson se observó un efecto del tratamiento mayor comparado con placebo. De manera similar, se observó un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con alucinaciones visuales (ver tabla 6).

**Tabla 6**

<b>Demencia asociada a la enfermedad de Párkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacientes con alucinaciones visuales</b>		<b>Pacientes sin alucinaciones visuales</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal $\pm$ DE	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Cambio medio a las 24 semanas $\pm$ DE	<b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>	-2,1 $\pm$ 8,3	<b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>	0,1 $\pm$ 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal $\pm$ DE	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Cambio medio a las 24 semanas $\pm$ DE	<b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>	-1,8 $\pm$ 7,2	<b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>	-0,2 $\pm$ 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rivastigmina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Párkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de la rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del  $36\% \pm 13\%$ . La administración de solución oral de rivastigmina con alimento retrasa la absorción ( $t_{\max}$ ) en 74 minutos, disminuye la  $C_{\max}$  en un 43% y aumenta el AUC en aprox. un 9%.

### Distribución

Rivastigmina se une a proteínas aprox. en un 40%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8–2,7 l/kg.

### Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Según los estudios *in vitro*, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas del citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. Basándonos en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

### Eliminación

No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con  $^{14}\text{C}$ , la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Un análisis farmacocinético poblacional mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n = 75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de cápsulas orales de rivastigmina a dosis de hasta 12 mg/día.

### Población de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

### Insuficiencia hepática

El valor de la  $C_{\max}$  de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

### Insuficiencia renal

Los valores de  $C_{\max}$  y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de  $C_{\max}$  y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un

test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis  $10^4$  veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En estudios orales con ratas de ambos sexos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina en cuanto a fertilidad o comportamiento reproductivo de la generación parental o de sus crías.

Se identificó un leve potencial de irritación ocular/de la mucosa de rivastigmina en un estudio en conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

- Benzoato sódico
- Ácido cítrico
- Citrato sódico
- Colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104)
- Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Rivastigmina solución oral deberá usarse en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.

Mantener en posición vertical.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar Tipo III con cierre de seguridad para niños, tubo sumergido y obturador de autoalineación. Frasco de 50 ml ó 120 ml. El envase contiene además una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La cantidad prescrita de solución debe extraerse del frasco utilizando la jeringa para dosificación oral incluida en la caja.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/599/017  
EU/1/09/599/018

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11/12/2009  
Fecha de la primera renovación: 11/07/2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFECTIVA DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

### Cápsulas de gelatina duras

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

### Solución oral

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes 764,  
08013 Barcelona  
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica “restringida”, reservada para el uso en un área especializada (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### *Sistema de Farmacovigilancia*

El TAC deberá asegurar la implementación y funcionamiento del sistema de farmacovigilancia incluido en el módulo 1.8.1 de la solicitud de autorización de comercialización, antes y durante la comercialización del medicamento

Informes periódicos de seguridad (IPs)

El ciclo de presentación de IPs de Rivastigmina Sandoz se ha armonizado junto con el del producto de referencia, Exelon, hasta que se especifique otro ciclo.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES CON RESPECTO EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.



## Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si las fechas de envío a IPS y la actualización del PGR coinciden, podrán enviarse a la vez.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 1,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 1,5 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/599/001  
EU/1/09/599/002  
EU/1/09/599/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rivastigmina Sandoz 1,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RivastigminaSandoz 1,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 3 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 3 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/599/005  
EU/1/09/599/006  
EU/1/09/599/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rivastigmina Sandoz 3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 3 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 4,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 4,5 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/599/009  
EU/1/09/599/010  
EU/1/09/599/011

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rivastigmina Sandoz 4,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 4,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 6 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 6 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/599/013  
EU/1/09/599/014  
EU/1/09/599/015

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rivastigmina Sandoz 6 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 6 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA PARA FRASCO DE VIDRIO**  
**ETIQUETA PARA FRASCO DE VIDRIO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Sandoz 2 mg/ml solución oral EFG

rivastigmina (como hidrogenotartrato)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 2 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene benzoato sódico (E211). Consultar el prospecto para más información.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución oral de 50 ml

Solución oral de 120 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tras apertura: 1 mes

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.  
Mantener en posición vertical.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/599/017  
EU/1/09/599/018

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

*Únicamente en la caja:*  
Rivastigmina Sandoz 2 mg/ml solución oral

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

*Únicamente en la caja:*  
Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

*Únicamente en la caja:*

PC

SN  
NN

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: Información para el paciente**

**Rivastigmina Sandoz 1,5 mg cápsulas duras EFG**

**Rivastigmina Sandoz 3 mg cápsulas duras EFG**

**Rivastigmina Sandoz 4,5 mg cápsulas duras EFG**

**Rivastigmina Sandoz 6 mg cápsulas duras EFG**

rivastigmina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Rivastigmina Sandoz y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rivastigmina Sandoz
3. Cómo tomar Rivastigmina Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rivastigmina Sandoz
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Rivastigmina Sandoz y para qué se utiliza**

El principio activo de Rivastigmina Sandoz es rivastigmina.

Rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia debida a la enfermedad de Parkinson, ciertas células nerviosas del cerebro mueren, lo que causa una reducción de los niveles de acetilcolina neurotransmisora (una sustancia que permite la comunicación entre las células nerviosas). Rivastigmina bloquea las enzimas que destruyen la acetilcolina: la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. Al bloquear estas enzimas, Rivastigmine Sandoz permite aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina Sandoz se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, la capacidad intelectual y la conducta. Las cápsulas y la solución oral se pueden utilizar también para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rivastigmine Sandoz**

#### **No tome Rivastigmina Sandoz**

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Rivastigmina Sandoz) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha experimentado una reacción cutánea anterior sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con rivastigmina.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Rivastigmina Sandoz.

### **Advertencias y precauciones.**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rivastigmina Sandoz

- si tiene o ha tenido alguna vez ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento
- si tiene o ha tenido alguna vez una úlcera de estómago activa
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado
- si sufre temblores
- si tiene peso corporal bajo
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), vómitos y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados
- si experimenta reacciones cutáneas en todo el cuerpo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha tomado Rivastigmina Sandoz durante más de tres días, no tome la siguiente dosis hasta que haya hablado con su médico.

No se recomienda el uso de Rivastigmina Sandoz en niños ni en adolescentes (menores de 18 años).

### **Niños y adolescentes**

No existe una recomendación de uso específica para Rivastigmina Sandoz en la población pediátrica para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

### **Uso de otros medicamentos y Rivastigmine Sandoz**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Rivastigmina Sandoz no deberá administrarse al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Rivastigmina Sandoz. Rivastigmina Sandoz puede interferir con medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para aliviar retortijones o espasmos estomacales, para el tratamiento del Párkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Rivastigmina Sandoz no debe administrarse junto con metoclopramida (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como rigidez de las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Rivastigmina Sandoz, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Rivastigmina Sandoz puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Tenga precaución cuando tome Rivastigmina Sandoz junto con beta-bloqueantes (medicamentos, como atenolol, utilizados para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y otras afecciones cardíacas). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como disminución del ritmo cardíaco (bradicardia), causante de desfallecimiento o pérdida del conocimiento.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada, se deben evaluar los beneficios de utilizar Rivastigmina Sandoz frente a los posibles efectos en el feto. No se debe utilizar Rivastigmina Sandoz durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

No deberá amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rivastigmina Sandoz.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le indicará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Rivastigmina Sandoz puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

### **3. Cómo tomar Rivastigmina Sandoz**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Cómo comenzar el tratamiento:**

Su médico le indicará qué dosis de Rivastigmina Sandoz debe tomar.

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de cómo responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6 mg dos veces al día.

Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si no ha tomado Rivastigmina Sandoz durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

#### **Tomar este medicamento:**

- Informe a su cuidador de que está tomando Rivastigmina Sandoz.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Tome Rivastigmina Sandoz dos veces al día (por la mañana y por la noche), con las comidas.
- Trague la cápsula entera con ayuda de líquido.
- No abra ni triture la cápsula.

#### **Si toma más Rivastigmina Sandoz del que debe**

Si accidentalmente toma más Rivastigmina Sandoz del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

#### **Si olvidó tomar Rivastigmina Sandoz**

Si olvida su dosis de Rivastigmina Sandoz, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar a tomar su medicamento o su dosis sea aumentada. Generalmente, los efectos adversos lentamente desaparecerán a medida que su organismo vaya acostumbrándose al medicamento.

#### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito

- Problemas de estómago como sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea

**Frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

**Poco frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

**Raras** (pueden afectar a 1 de cada 1000 pacientes)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino

**Muy raras** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 pacientes)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con su ritmo cardiaco tales como ritmo cardiaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos

**No conocida** (frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarilleamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardiaco irregular

**Pacientes con demencia o la enfermedad de Párkinson**

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Temblor
- Desmayos
- Caídas accidentales

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Rimo cardíaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Latido cardíaco irregular y bajo control del movimiento

**Otros efectos adversos observados en parches transdérmicos y que pueden aparecer con las cápsulas duras:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (incapacidad para retener la orina)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- Hiperactividad (nivel elevado de actividad, agitación)

**No conocida** (frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica en el lugar de aplicación del parche, como ampollas o inflamación cutánea

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Rivastigmina Sandoz**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Rivastigmina Sandoz después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, el frasco y la caja después de “EXP” o “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

No conservar a temperatura superior a 30°C.



## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Rivastigmina Sandoz

- El principio activo es rivastigmina.
- Los demás componentes son hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal, gelatina, amarillo óxido de hierro, rojo óxido de hierro, dióxido de titanio y goma laca.

Cada cápsula de Rivastigmina Sandoz 1,5 mg contiene 1,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Rivastigmina Sandoz 3 mg contiene 3 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Rivastigmina Sandoz 4,5 mg contiene 4,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Rivastigmina Sandoz 6 mg contiene 6 mg de rivastigmina.

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Rivastigmina Sandoz 1,5 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color amarillo con una marca de impresión roja “RIV 1,5 mg” en el cuerpo.
- Rivastigmina Sandoz 3 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color naranja con una marca de impresión roja “RIV 3 mg” en el cuerpo.
- Rivastigmina Sandoz 4,5 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color rojo con una marca de impresión blanca “RIV 4,5 mg” en el cuerpo.
- Rivastigmina Sandoz 6 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa de color rojo y un cuerpo de color naranja con una marca de impresión roja “RIV 6 mg” en el cuerpo.

Está acondicionado en blísters y está disponible en tres presentaciones diferentes (28, 56 ó 112 cápsulas), es posible que no todos estén disponibles en su país.

### Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

### Responsable de la fabricación

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B 1800 Vilvoorde

Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

### **България**

Sандоз 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  
registros.spain@sandoz.com

Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

### **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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Tel: + 43 (0)53382000

### **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

**France**

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**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

**România**

Sandoz S.R.L.  
Str Livezeni nr. 7A,  
Târgu Mureș, 540472  
România  
Tel: +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  
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 Ltd  
Frimley Business Park  
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR  
Tel: +44 1276 69 8020  
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

**Hrvatska**

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

**Este prospecto ha sido revisado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el paciente

### Rivastigmina Sandoz 2 mg/ml solución oral EFG rivastigmina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- 3  
experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Rivastigmina Sandoz y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rivastigmina Sandoz
3. Cómo tomar Rivastigmina Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rivastigmina Sandoz
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Rivastigmina Sandoz y para qué se utiliza

El principio activo de Rivastigmina Sandoz es rivastigmina.

Rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia debida a la enfermedad de Parkinson, ciertas células nerviosas del cerebro mueren, lo que causa una reducción de los niveles de acetilcolina neurotransmisora (una sustancia que permite la comunicación entre las células nerviosas). Rivastigmina bloquea las enzimas que destruyen la acetilcolina: la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. Al bloquear estas enzimas, Rivastigmine Sandoz permite aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina Sandoz se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, la capacidad intelectual y la conducta. Las cápsulas y la solución oral se pueden utilizar también para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rivastigmina Sandoz

##### No tome Rivastigmina Sandoz

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Rivastigmina Sandoz) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha experimentado una reacción cutánea anterior sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con rivastigmina.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Rivastigmina Sandoz.

##### Advertencias y precauciones.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rivastigmina Sandoz

- si tiene o ha tenido alguna vez ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento.
- si tiene o ha tenido alguna vez una úlcera de estómago activa
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón

- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado
- si sufre temblores
- si tiene peso corporal bajo
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), vómitos y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha tomado Rivastigmina Sandoz durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

No se recomienda el uso de Rivastigmina Sandoz en niños ni en adolescentes (menores de 18 años).

### **Niños y adolescentes**

No existe una recomendación de uso específica para Rivastigmina Sandoz en la población pediátrica para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

### **Uso de otros medicamentos y Rivastigmina Sandoz**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Rivastigmina Sandoz no deberá administrarse al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Rivastigmina Sandoz. Rivastigmina Sandoz podría interferir con medicamentos anticolinérgicos (utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales, para el tratamiento del Párkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Rivastigmina Sandoz no debe administrarse junto con metoclopramida (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como rigidez de las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Rivastigmina Sandoz, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Rivastigmina Sandoz puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Tenga precaución cuando tome Rivastigmina Sandoz junto con beta-bloqueantes (medicamentos, como atenolol, utilizados para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y otras afecciones cardiacas). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como disminución del ritmo cardiaco (bradicardia), causante de desfallecimiento o pérdida del conocimiento.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada, se deben evaluar los beneficios de utilizar Rivastigmina Sandoz frente a los posibles efectos en el feto. No se debe utilizar Rivastigmina Sandoz durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

No deberá amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rivastigmina Sandoz.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le indicará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Rivastigmina Sandoz puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

### **Rivastigmina Sandoz contiene sal de ácido benzoico y sodio**

Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio en cada ml de solución oral.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada ml de solución oral; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Rivastigmina Sandoz**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Cómo comenzar el tratamiento:**

Su médico le indicará qué dosis de Rivastigmina Sandoz debe tomar

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de cómo responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6 mg (correspondiente a 3 ml) dos veces al día.

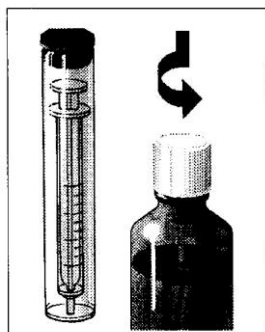
Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si no ha tomado Rivastigmina Sandoz durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

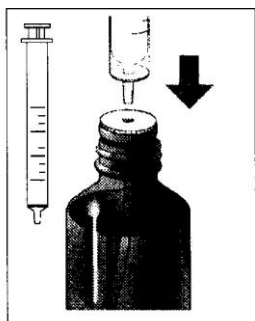
#### **Tomar este medicamento**

- Informe a su cuidador de que está tomando Rivastigmina Sandoz.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Tome Rivastigmina Sandoz dos veces al día (por la mañana y por la noche), con las comidas.

#### **Cómo utilizar este medicamento**



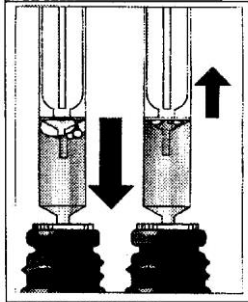
1. Preparación del frasco y la jeringa
  - Saque la jeringa de su estuche protector.
  - Para abrir el frasco apriete hacia abajo y gire el cierre de seguridad para niños.



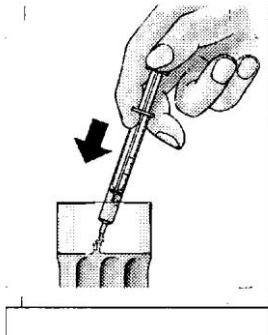
2. Acoplamiento de la jeringa con el frasco
  - Apriete la cánula de la jeringa en el orificio del obturador.



3. Llenado de la jeringa
  - Tire del émbolo hacia arriba hasta que llegue a la marca correspondiente a la dosis que su médico le ha prescrito.



4. Eliminación de las burbujas
  - Empuje el émbolo hacia abajo y tírelo hacia arriba unas cuantas veces para eliminar las burbujas de gran tamaño.
  - La presencia de algunas pequeñas burbujas carece de importancia y no afecta en modo alguno a la dosis.
  - Compruebe que la dosis aún es la correcta.
  - Entonces separe la jeringa del frasco.



5. Toma de su medicamento
  - Tome el medicamento directamente de la jeringa.
  - También puede mezclar el medicamento con un poco de agua. Remueva y beba la mezcla completamente.



6. Después de utilizar la jeringa
  - Limpie el exterior de la jeringa con un paño limpio.
  - Entonces vuelva a poner la jeringa en su estuche protector.
  - Ponga el cierre de seguridad para niños en la botella para cerrarla.

### **Si toma más Rivastigmina Sandoz del que debe**

Si accidentalmente toma más Rivastigmina Sandoz del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

### **Si olvidó tomar Rivastigmina Sandoz**

Si olvida su dosis de Rivastigmina Sandoz, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede experimentar efectos adversos más frecuentemente al empezar a tomar su medicamento o cuando se incrementa la dosis. Normalmente, los efectos adversos irán desapareciendo lentamente a medida que su organismo se acostumbre al medicamento.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

**Raras** (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 pacientes)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino

**Muy raras** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 pacientes)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con su ritmo cardiaco tales como ritmo cardiaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos



**No conocida** (frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarilleamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardíaco irregular

### **Pacientes con demencia o la enfermedad de Párkinson**

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

**Muy frecuente** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Temblor
- Desmayos
- Caídas accidentales

**Frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Ritmo cardíaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- Latido cardíaco irregular y bajo control del movimiento

**Otros efectos adversos observados en parches transdérmicos y que pueden aparecer con la solución oral:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (incapacidad para retener la orina)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- Hiperactividad (nivel elevado de actividad, agitación)

**No conocida** (frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica en el lugar de aplicación del parche, como ampollas o inflamación cutánea

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de rivastigmina Sandoz

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Rivastigmina Sandoz después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.

Mantener en posición vertical.

Usar Rivastigmina Sandoz solución oral en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Rivastigmina Sandoz

- El principio activo es rivastigmina. Cada ml contiene rivastigmina hidrogenotarttrato equivalente a 2 mg de rivastigmina base.
- Los demás componentes son benzoato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104) y agua purificada.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Rivastigmina Sandoz solución oral se presenta en forma de solución transparente, amarilla (2 mg/ml rivastigmina base) de 50 ml o 120 ml en frascos de vidrio ámbar con cierre de seguridad para niños, disco de espuma, tubo sumergido y obturador de autoalineación. Junto con la solución oral se incluye una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico.

### Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

### Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B 1800 Vilvoorde

Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: + 359 2 970 47 47

### **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  
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble  
E-28033 Madrid  
Tel: +34 91 602 30 62  
registros.spain@sandoz.com

### **France**

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

Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

E-mail: service@hexal.com

### **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**

Hexal GmbH  
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05  
A-1020 Wien  
Tel: + 43 (0)1 486 96 22

### **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

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 Kaupmaannahöfn 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  
Γυλντίζ31-3042 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

România  
Tel: +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 Ltd  
Frimley Business Park  
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR  
Tel: +44 1276 69 8020  
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

#### **Hrvatska**

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

#### **Este prospecto ha sido revisado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.