

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg твърди капсули
Rivastigmine HEXAL 3 mg твърди капсули
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg твърди капсули
Rivastigmine HEXAL 6 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат, съответстващ на 1,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат, съответстващ на 3 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат, съответстващ на 4,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Всяка капсула съдържа ривастигмин хидроген тартрат, съответстващ на 6 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Почти бял до бледожълт прах в капсула с жълта капачка и жълто тяло с отпечатан надпис в червено “RIV 1,5 mg” върху тялото.

Почти бял до бледожълт прах в капсула с оранжева капачка и оранжево тяло с отпечатан надпис в червено “RIV 3 mg” върху тялото.

Почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и червено тяло с отпечатан надпис в червено “RIV 4,5 mg” върху тялото.

Почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и оранжево тяло с отпечатан надпис в червено “RIV 6 mg” върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция или деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще следи приема на лекарствения продукт от пациента.

Дозировка

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти на ден със закуската и вечерята. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Начална доза

1,5 mg два пъти на ден.

Титриране на дозата

Началната доза е 1,5 mg два пъти на ден. Ако тази доза е с добра поносимост след минимум две седмици лечение, дозата може да се повиши до 3 mg два пъти на ден. Последващите повишения до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти на ден трябва също да се основават на добрата поносимост на настоящата доза и могат да се обмислят след минимум две седмици лечение с това ниво на дозата.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремни болки и загуба на апетит), отслабване на телло или влошаване на екстарпирамидните симптоми (напр. тремор) при пациентите с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, те могат да се преодолеят чрез пропускане на една или повече дози. Ако нежеланата реакция персистира, дневната доза трябва временно да се понижи до предходната доза с добра поносимост или да се спре лечението.

Поддържаща доза

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти на ден. За да се постигне максимална терапевтична полза, пациентите трябва да се поддържат на най-високата добре поносима доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти на ден.

Поддържащото лечение може да се продължи докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната полза от ривастигмин трябва да се преоценява редовно, особено за пациентите, лекувани с дози под 3 mg два пъти на ден. Ако след 3 месеца лечение с поддържаща доза степента на влошаването на симптомите на деменцията на пациенти не се повлиява в благоприятна посока, лечението трябва да се спре. Спирането на лечението трябва да се обмисли и когато няма повече доказателства за терапевтичен ефект.

Индивидуалният отговор към ривастигмин не може да се предвиди. Въпреки това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон с умерено тежка деменция. Подобно на това по-голям ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Лечебният ефект не е изследван при плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 6 месеца.

Повторно започване на терапия

Ако лечението е прекъснато за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден. Титрирането на дозата след това трябва да се извършва както е описано по-горе.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации, трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече дозозависими нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане. Въпреки това, капсулите ривастигмин могат да се използват при тази група от пациенти, при условие че се извършва щателен мониторинг (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ривастигмин в педиатричната популация при лечение на болестта на Алцхаймер.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Предишна хронология на приложението на реакциите, предполагащи алергичен контактен дерматит с лепенки ривастигмин (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

Реакции на мястото на приложение при кожно прилагане на лепенки ривастигмин е възможно да се появят и обикновено са леки и умерени по интензитет. Тези реакции, сами по себе си, не са индикация за свръхчувствителност. Все пак, употребата на лепенки ривастигмин може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се предполага при разпръсната извън размера на лепенката реакция на мястото на приложение, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващи се еритем, оток, папули, везикули) и ако няма съществено подобрение на симптомите в рамките на 48 часа след отстраняване на лепенката. В такива случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациенти, които развият реакции към приложението, предполагащи алергичен контактен дерматит към лепенки ривастигмин и които продължават да се нуждаят от лечение с ривастигмин, трябва да бъдат пренасочвани към прием на ривастигмин перорално след отрицателни тестове за алергия и под стриктно медицинско наблюдение. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин вследствие излагане на лепенки ривастигмин, да не са в състояние да приемат ривастигмин под каквато и да било форма.

Беше съобщено за редки случаи след продажбата за пациенти, изпитващи алергичен дерматит (дисеминиран) при прилагане на ривастигмин независимо от начина на прилагане (перорално, кожно). В такива случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациентите и медицинският обслужващ персонал трябва да бъдат съответно инструктирани.

Титриране на дозата: наблюдавани са нежеланите реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с Алцхаймерова деменция и влошаване на екстрапирамидните симптоми, особено на тремора, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон) скоро след повишаване на дозата. Те могат да отговорят на понижаването на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекъснат (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последствия.

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи теглото. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, са свързани с отслабване на тегло при тези пациенти. По време на терапията трябва да се следи теглото на пациента.

В случай на тежко повръщане свързано с лечението с ривастигмин, е необходимо да се извърши подходящо коригиране на дозата според препоръките в точка 4.2. Някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Подобни събития настъпват особено след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

Трябва да се внимава с употребата на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синуатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT интервала на електрокардиограмата може да възникне при пациенти, лекувани с определени продукти, съдържащи инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. Ривастигмин може да причини брадикардия, която представлява рисков фактор за възникване на камерна аритмия (torsade de pointes), предимно при пациенти с рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с вече съществуваща или семейна анамнеза за удължаване на QT интервала или с по-висок риск от развитие на камерна аритмия; например тези с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, брадикардия, предразположение към хипокалиемия и хипомагнезиемия, или едновременно употреба с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT интервала и/или камерна аритмия. Може също да е необходимо клинично мониториране (чрез ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с активни стомашни или дуоденални язви или пациенти с предиспозиция за тези заболявания.

Инхибиторите на холинестеразата трябва да се предписват внимателно при пациентите с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Холиномиметиците могат да индуцират или да доведат до екзацербация на обструкция на пикочните пътища и припадъци. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с предиспозиция за такива заболявания.

Не е изследвана употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер или свързана с болестта на Паркинсон, други видове деменция или други типове разстройства на паметта (възрастов когнитивен упадък) и по тази причина не се препоръчва употребата при тези групи от пациенти.

Подобно на останалите холиномиметици ривастигмин може да доведе до екзацербация или да индуцира екстрапирамидни симптоми. Наблюдавани са влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, нарушения на походката) и повишение на честотата или тежестта на тремора при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон (вж. точка 4.8). Тези реакции водят до спиране на ривастигмин в някои случаи (напр. спиране поради тремор 1,7% за ривастигмин спрямо 0% за плацебо). Препоръчва се клинично проследяване на тези нежелани реакции.

Специални групи

Пациенти с бързочен или чернодробно увреждане от клинична значимост може да изпитат повече нежелани реакции (вж. точки 4.2. и 5.2). Препоръките за дозиране да се титрира съобразно индивидуалната поносимост трябва строго да се съблюдават. Не са изследвани пациенти със сериозно чернодробно увреждане. Ривастигмин въпреки това може да се използва при тази група от пациенти, като е необходимо внимателно наблюдение.

При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестерзен инхибитор ривастигмин може да усилва ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти и възможните адитивни ефекти, ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холиномиметични вещества. Ривастигмин може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти (напр. оксибутирин, толтеродин).

За адитивни ефекти, водещи до брадикардия (която може да доведе до синкоп), се съобщава при комбинирана употреба на различни бета-блокери (включително атенолол) и ривастигмин. Очаква се сърдечносъдовите бета-блокери да са свързани с по-голям риск, но са получени съобщения и за пациенти, които получават други бета-блокери. Поради това следва да се внимава, когато ривастигмин се комбинира с бета-блокери и други брадикардични продукти (напр. клас III антиаритмични продукти, антагонисти на калциевите канали, дигитален гликозид, пилокарпин).

Тъй като брадикардията е рисков фактор при появата на “torsades de pointes”, комбинирането на ривастигмин с индуциращи удължаване на QT интервала или “torsades de pointes” лекарствени продукти като антипсихотици, като някои фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензамиди (сулприд, султоприд, амисулприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, халоперидол, дроперидол, цисаприд, циталопрам, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин трябва да се наблюдава внимателно, като може да се налага и клинично наблюдение (ЕКГ).

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протробиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след съвместното приложение на ривастигмин и дигоксин.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При бременни животни ривастигмин и/или метаболитите са преминали през плацентата. Не е известно дали това се случва при хората. Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличаване на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани ефекти от ривастигмин върху фертилитета или репродуктивния капацитет при плъхове (вж. точка 5.3). Не са известни ефектите на ривастигмин върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да причини замаяност и сънливост главно при започване на лечението или повишаване на дозата. В резултат на това ривастигмин повлиява в малка степен или повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, способността на пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции (НР) са стомашно-чревни, включващи гадене (38%) и повръщане (23%), особено по време на титриране на дозата. Доказано е, че пациентките, участвали в клинични проучвания, са по-склонни от мъжете към стомашно-чревни нежелани реакции и отслабване на тегло.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 и Таблица 2 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органични класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събрани са съобщения за следните нежелани реакции, изброени по-долу в Таблица 1, при пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани с ривастигмин.

Таблица 1

Инфекции и инфестации Много редки	Уринарна инфекция
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести Чести С неизвестна честота	Анорексия Намален апетит Дехидратация
Психични нарушения Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести Много редки С неизвестна честота	Ажитираност Обърканост Тревожност Кошмари Безсъние Депресия Халюцинации Агресивност, безпокойство
Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Нечести Редки Много редки С неизвестна честота	Замаяност Главоболие Сънливост Тремор Синкоп Припадъци Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Паркинсон) Плевротонус (синдром на Пиза)

Сърдечни нарушения Редки Много редки С неизвестна честота	Стенокардия Сърдечни аритмии (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия) Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Много чести Много чести Чести Редки Много редки Много редки С неизвестна честота	Гадене Повръщане Диария Загуба на апетит Коремни болки и диспепсия Стомашни и дуоденални язви Стомашно-чревни кръвоизливи Панкреатит Някои случаи на тежко повръщане се свързват с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения Нечести С неизвестна честота	Повишени чернодробни функционални показатели Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести Редки С неизвестна честота	Хиперхидроза Обрив Сърбеж, алергичен дерматит (дисеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести Чести Нечести	Умора и астения Неразположение Припадъци
Изследвания Чести	Отслабване на тегло

При ривастигмин трансдермален пластир се наблюдават следните допълнителни нежелани реакции: делириум, пирексия, намален апетит, уринарна инконтиненция (чести), психомоторна хиперактивност (нечести), еритем, уртикария, везикули, алергичен дерматит (с неизвестна честота).

Таблица 2 показва нежеланите реакции, съобщавани при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с капсули ривастигмин.

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето Чести Чести	Намален апетит Дехидратация
Психични нарушения Чести Чести Чести Чести Чести С неизвестна честота	Безсъние Тревожност Безпокойство Халюцинации, визуални Депресия Агресивност

Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести С неизвестна честота	Тремор Замаяност Сънливост Главоболие Болест на Паркинсон (влошаване) Брадикинезия Дискинезия Хипокинезия Феномен на зъбчатото колело Дистония Плевротонус (синдром на Пиза)
Сърдечни нарушения Чести Нечести Нечести С неизвестна честота	Брадикардия Предсърдно мъждене Атриовентрикулатен блок Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Чести Нечести	Високо кръвно налягане Ниско кръвно налягане
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Чести Чести Чести	Гадене Повръщане Диария Болка в корема и диспепсия Хиперсаливация
Хепатобилиарни нарушения С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести С неизвестна честота	Хиперхидроза Алергичен дерматит (дисеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести Чести Чести Чести	Припадъци Умора и астения Нарушение на походката Паркинсонова походка

В проучване на пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с трансдермални лепенки ривастигмин се наблюдават следната допълнителна нежелана реакция: възбуда (често срещана).

Таблица 3 посочва броя и процента на пациентите от специфичното 24-седмично клинично проучване, проведено с ривастигмин при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, с предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма.

Таблица 3

Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)
Общо изследвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общо пациенти с предварително дефинирани НС	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор	37 (10,2)	7 (3,9)

Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)
Припадък	21 (5,8)	11 (6,1)
Болест на Паркинсон (влошаване)	12 (3,3)	2 (1,1)
Хиперсаливация	5 (1,4)	0
Дискинезия	5 (1,4)	1 (0,6)
Паркинсонизъм	8 (2,2)	1 (0,6)
Хипокинезия	1 (0,3)	0
Нарушение на движението	1 (0,3)	0
Брадикинезия	9 (2,5)	3 (1,7)
Дистония	3 (0,8)	1 (0,6)
Патологична походка	5 (1,4)	0
Мускулна ригидност	1 (0,3)	0
Нарушение на равновесието	3 (0,8)	2 (1,1)
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	0
Ригидност	1 (0,3)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.](#)

4.9 Предозиране

Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин 24 часа след предозирането.

Докладвана е холинергична токсичност с мускаринови симптоми, наблюдавани при умерени натравяния, като миоза, зачервяване, храносмилателни разстройства, включващи коремна болка, гадене, повръщане и диария, брадикардия, бронхоспазъм и повишени бронхиални секрети, хиперхидроза, неволно уриниране и/или дефекация, сълзене на очите, хипотония и свръхсекреция на слюнчените жлези.

При по-тежките случаи могат да се развият никотинови ефекти като мускулна слабост, фасцикулации, гърчове и респираторен арест с възможен фатален изход.

Допълнително се съобщава за постмаркетингови случаи на замаяност, тремор, главоболие, сънливост, конфузно състояние, хипертония, халюцинации и неразположение.

Управление

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране да не се прилага допълнителна доза ривастигмин през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептики, антихолинестеразни продукти, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 13 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигана на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от ривастигмин е доза-зависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с ривастигмин, е сходно с това на AChE.

Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали по време на 6-месечните периоди на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (скала за оценка на болестта на Алцхаймер – подскала за когнитивните функции, основаваща се на представянето мярка за когнитивната функция), CIBI-Plus (впечатление от Change-Plus въз основа на интервюта на специалисти, обща цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице) и PDS (скала на прогресивно влошаване, оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.).

Изследваните пациенти имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24.

На Таблица 4. по-долу са дадени резултатите от пациентите с клинично значим отговор, обединени от две проучвания с гъвкава доза, от общо три основни 26-седмични многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция. Клинично значимото подобрене при тези проучвания е дефинирано *a priori* като подобрене с поне 4 точки по ADAS-Cog, подобрене по CIBI-Plus, или поне 10% подобрене по PDS.

Освен това на същата таблица е представена *post hoc* дефиницията на отговора. Вторичната дефиниция на отговора изисква подобрене по ADAS-Cog с 4 точки или повече, липса на влошаване по CIBI-Plus и липса на влошаване по PDS. Средната действителна дневна доза за отговорилите пациенти в групата на 6-12 mg, според тази дефиниция, е 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани при това показание, се различават и директните сравнения на резултатите за различните терапевтични средства не са валидни.

Таблица 4

	Пациенти с клинично значим отговор (%)			
	Intent to Treat група		Последно осъществено наблюдение след това	
Мярка за отговор	Ривастигмин 6-12 mg N=473	Плацебо N=472	Ривастигмин 6-12 mg N=379	Плацебо N=444
ADAS-Cog: подобрение с най-малко 4 точки	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрение	29***	18	32***	19
PDS: подобрение с най-малко 10%	26***	17	30***	18
Подобрение с най-малко 4 точки по ADAS-Cog без влошаване по CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични проучвания при деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Паркинсон, е показана при едно 2-седмично многоцентрово двойно-сляпо, плацебо-контролирано основно проучване и неговата 24-седмична открита разширена фаза. Пациентите, участвали в това проучване, имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24. Ефикасността е установена чрез използване на две независими скали, които са оценявани на редовни интервали по време на 6 месечния период на лечение, както е показано на Таблица 5. По-долу: ADAS-Cog – мярка за когнитивната функция, и цялостната оценка ADCS-CGIS (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Цялостно впечатление на клинициста за промяната).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADCS-CGIC Ривастигмин	ADCS-CGIC Плацебо
ITT + RDO група	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно ниво ± СО	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	неприложимо	неприложимо
Средна промяна след 24 седмици ± СО	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Коригирана разлика в лечението	2,88 ¹		неприложимо	
p-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF група	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средно изходно ниво ± СО	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	неприложимо	неприложимо
Средна промяна след 24 седмици ± СО	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Коригирана разлика в лечението	3,54 ¹		неприложимо	
p-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрение.

² За удобство са представени средните стойности, анализът по категории е извършен като е използван теста на van Elteren

ITT: *Intent-To-Treat*; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*); LOCF: Последно извършено наблюдение (*Last Observation Carried Forward*)

Въпреки че лечебният ефект е показан за цялата популация на проучването, данните предполагат, че по-голям терапевтичен ефект в сравнение с плацебо се наблюдава при подгрупата пациенти с умерена деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Подобно на това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6.).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо
	Пациенти със зрителни халюцинации		Пациенти без зрителни халюцинации	
ITT + RDO популация	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Средно изходно ниво $\pm$ CO	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Коригирана разлика в лечението	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Пациенти с умерена деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно ниво $\pm$ CO	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Коригирана разлика в лечението	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ривастигмин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на алцхаймерова деменция и при лечение на деменция при пациенти с идиопатична паркинсова болест (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ривастигмин се абсорбира бързо и напълно. Пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 1 час. В резултат на взаимодействието на ривастигмин с таргетния ензим, повишението на бионаличността е около 1,5 пъти по-високо от очакваното от повишението на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36% $\pm$ 13%. Приемът на ривастигмин по време на хранене забавя абсорбцията (T_{max}) с 90 минути и понижава C_{max} и повишава AUC с приблизително 30%.

Разпределение

Свързването на ривастигмин с плазмените белтъци е приблизително 40%. Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен (полуживотът в плазмата е приблизително 1 час) главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%).

Въз основа на *in vitro* проучвания не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, метаболизирани от следните цитохромни изоензими: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. Въз основа на доказателствата от проучвания при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg.

Елиминиране

В урината не се открива непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса. Липсва кумулиране на ривастигмин или на декарбамилирания метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Анализ на популационната фармакокинетика показва, че употребата на никотин повишава пероралния клирънс на ривастигмин с 23% при пациенти с болестта на Алцхаймер (n=75 пушачи и 549 непушачи) след перорално приложение на капсула перорален ривастигмин в доза до 12 mg/ден.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Въпреки че бионаличността на ривастигмин при хора в старческа възраст е по-висока отколкото при млади здрави доброволци, проучванията при пациенти с болест на Алцхаймер на възраст между 50 и 92 години не показват промяна в бионаличността с възрастта.

Чернодробно увреждане

C_{max} на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

Бъбречно увреждане

C_{max} и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при лица с умерено бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при лица с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мишки и кучета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. При проучвания върху животни не са постигнати граници на безопасност за експозицията на хора поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10⁴ пъти по-висока от максималната клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен. Основният метаболит NAP226-90 също не показва генотоксичен потенциал.

Липсват доказателства за карциногенност при проучванията с мишки и плъхове с максимално поносима доза, въпреки че експозицията на ривастигмин и метаболитите му е по-ниска от експозицията при хора. Когато се преизчисли към повърхността на тялото, експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително еквивалентна на максимално препоръчаната доза при хора от 12 mg/ден; обаче, в сравнение с максималната дневна доза при хора, при животни се постига приблизително 6 пъти по-висока експозиция.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в кърмата. Проучванията на пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. При проучвания на пероралното приложение при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета или репродуктивния капацитет на родителското поколение или на потомството на родителите.

При проучване със зайци е открит лек потенциал на дразнене на ривастигмин в очите/лигавиците.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg твърди капсули:

Състав на капсулата:

- Желатин
- Титанов диоксид (E171)
- Железен оксид, жълт (E172)

Съдържание на капсулата:

- Микрокристална целулоза
- Магнезиев стеарат
- Хипромелоза
- Силициев диоксид, колоиден обезводнен

Печатно мастило:

- Шеллак
- Железен оксид, червен (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg и 6 mg твърди капсули:

Състав на капсулата:

- Желатин
- Титанов диоксид (E171)
- Железен оксид, жълт (E172)
- Железен оксид, червен (E172)

Съдържание на капсулата:

- Микрокристална целулоза
- Магнезиев стеарат
- Хипромелоза
- Силициев диоксид, колоиден обезводнен

Печатно мастило:

- Шеллак
- Железен оксид, червен (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg твърди капсули:

Състав на капсулата:

- Желатин
- Титанов диоксид (E171)
- Железен оксид, жълт (E172)
- Железен оксид, червен (E172)

Съдържание на капсулата:

- Микрокристална целулоза
- Магнезиев стеарат
- Хипромелоза
- Силициев диоксид, колоиден обезводнен

Печатно мастило:

- Шеллак
- Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Блистер от прозрачно PVC фолио с покритие от синьо фолио с 14 капсули. Всяка кутия съдържа 28, 56 или 112 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg твърди капсули:

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003
EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg твърди капсули:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg твърди капсули:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg твърди капсули:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 декември 2009 г.

Дата на последно подновяване: 11 юли 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа ривастигмин хидроген тартрат, съответстващ на 2 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Помощно вещество с известно действие
Всеки ml съдържа 1 mg натриев бензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.
Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция или деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще следи приема на лекарствения продукт от пациента.

Дозировка

Ривастигмин перорален разтвор трябва да се прилага два пъти на ден със закуската и вечерята. Предписаното количество разтвор трябва да се изтегли от опаковката с осигурената перорална спринцовка за дозиране. Ривастигмин перорален разтвор може да се приема направо от спринцовката. Ривастигмин перорален разтвор и ривастигмин капсули могат да се заменят взаимно в еднакви дози.

Начална доза

1,5 mg два пъти на ден.

Титриране на дозата

Началната доза е 1,5 mg два пъти на ден. Ако тази доза е с добра поносимост след минимум две седмици лечение, дозата може да се повиши до 3 mg два пъти на ден. Последващите повишения до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти на ден трябва също да се основават на добрата поносимост на настоящата доза и могат да се обмислят след минимум две седмици лечение с това ниво на дозата.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремни болки и загуба на апетит), отслабване на тегло или влошаване на екстарпирамидните симптоми (напр. тремор) при пациентите с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, те могат да се преодолеят чрез пропускане на една или повече дози. Ако нежеланата реакция персистира, дневната доза трябва временно да се понижи до предходната доза с добра поносимост или да се спре лечението.

Поддържаща доза

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти на ден. За да се постигне максимална терапевтична полза, пациентите трябва да се поддържат на най-високата добре поносима доза.

Препоръчаната максимална дневна доза е 6 mg два пъти на ден.

Поддържащото лечение може да се продължи докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната полза от ривастигмин трябва да се преоценява редовно, особено за пациентите, лекувани с дози под 3 mg два пъти на ден. Ако след 3 месеца лечение с поддържаща доза степента на влошаването на симптомите на деменцията на пациенти не се повлиява в благоприятна посока, лечението трябва да се спре. Спирането на лечението трябва да се обмисли и когато няма повече доказателства за терапевтичен ефект.

Индивидуалният отговор към ривастигмин не може да се предвиди. Въпреки това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон с умерено тежка деменция. Подобно на това по-голям ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Лечебният ефект не е изследван при плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 6 месеца.

Повторно започване на терапия

Ако лечението е прекъснато за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден. Титрирането на дозата след това трябва да се извършва както е описано по-горе.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече дозозависими нежелани реакции.

Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане. Въпреки това, пероралният разтвор на ривастигмин може да се използва при тази група от пациенти, при условие че се извършва щателен мониторинг (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ривастигмин в педиатричната популация при лечение на болестта на Алцхаймер.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, използвани в продукта.

Предишна хронология на приложението на реакциите, предполагащи алергичен контактен дерматит с лепенки ривастигмин (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

Реакции на мястото на приложение при кожно прилагане на лепенки ривастигмин е възможно да се появят и обикновено са леки и умерени по интензитета. Тези реакции, сами по себе си, не са индикация за свръхчувствителност. Все пак, употребата на лепенки ривастигмин може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се предполага при разпръсната извън размера на лепенката реакция на мястото на приложение, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващи се еритем, оток, папули, везикули) и ако няма съществено подобрене на симптомите в рамките на 48 часа след отстраняване на лепенката. В такива случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациенти, които развият реакции към приложението, предполагащи алергичен контактен дерматит към лепенки ривастигмин и които продължават да се нуждаят от лечение с ривастигмин, трябва да бъдат пренасочвани към прием на ривастигмин перорално след отрицателни тестове за алергия и под стриктно медицинско наблюдение. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин вследствие излагане на лепенки ривастигмин, да не са в състояние да приемат ривастигмин под каквато и да било форма.

Беше съобщено за редки случаи след продажбата за пациенти, изпитващи алергичен дерматит (дисеминиран) при прилагане на ривастигмин независимо от начина на прилагане (перорално, кожно). В такива случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациентите и медицинският обслужващ персонал трябва да бъдат съответно инструктирани.

Титриране на дозата: Наблюдавани са нежеланите реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с Алцхаймерова деменция и влошаване на екстрапирамидните симптоми, особено на тремора, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон) скоро след повишаване на дозата. Те могат да отговорят на понижаването на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекъснат (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария са дозозависими и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последствия.

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи теллото. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, са свързани с отслабване на телло при тези пациенти. По време на терапията трябва да се следи теллото на пациента.

В случай на тежко повръщане свързано с лечението с ривастигмин, е необходимо да се извърши подходящо коригиране на дозата според препоръките в точка 4.2. Някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Подобни събития настъпват особено след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

Трябва да се внимава с употребата на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синуатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT интервала на електрокардиограмата може да възникне при пациенти, лекувани с определени продукти, съдържащи инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. Ривастигмин може да причини брадикардия, която представлява рисков фактор за възникване на камерна аритмия (torsade de pointes), предимно при пациенти с рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с вече съществуваща или семейна анамнеза за удължаване на QT интервала или с по-висок риск от развитие на камерна аритмия; например тези с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, брадикардия, предразположение към хипокалиемия и хипомагнезиемия, или едновременно употреба с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT интервала и/или камерна аритмия. Може също да е необходимо клинично мониториране (чрез ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с активни стомашни или дуоденални язви или пациенти с предиспозиция за тези заболявания.

Инхибиторите на холинестеразата трябва да се предписват внимателно при пациентите с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Холиномиметиците могат да индуцират или да доведат до екзацербация на обструкция на пикочните пътища и припадъци. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с предиспозиция за такива заболявания.

Едно от помощните вещества на Rivastigmine HEXAL перорален разтвор е натриев бензоат. Бензоената киселина е слаб дразнител на кожата, очите и лигавиците.

Не е изследвана употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер или свързана с болестта на Паркинсон, други видове деменция или други типове разстройства на паметта (възрастов когнитивен упадък) и по тази причина не се препоръчва употребата при тези групи от пациенти.

Подобно на останалите холиномиметици ривастигмин може да доведе до екзацербация или да индуцира екстрапирамидни симптоми. Наблюдавани са влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, нарушения на походката) и повишение на честотата или тежестта на тремора при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон (вж. точка 4.8). Тези реакции водят до спиране на ривастигмин в някои случаи (напр. спиране поради тремор 1,7% за ривастигмин спрямо 0% за плацебо). Препоръчва се клинично проследяване на тези нежелани реакции.

Специални групи

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане от клинична значимост може да изпитат повече нежелани реакции (вж. точки 4.2. и 5.2). Препоръките за дозиране да се титрира съобразно индивидуалната поносимост трябва строго да се съблюдават. Не са изследвани пациенти със сериозно чернодробно увреждане. Ривастигмин въпреки това може да се използва при тази група от пациенти, като е необходимо внимателно наблюдение.

При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е по-вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции.

Rivastigmine HEXAL съдържа сол на бензоената киселина и натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1 mg натриев бензоат във всеки ml перорален разтвор. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всеки ml перорален разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестерзен инхибитор ривастигмин може да усилва ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти и възможните адитивни ефекти, ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холиномиметични вещества. Ривастигмин може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти (напр. оксибутирин, толтеродин).

За адитивни ефекти, водещи до брадикардия (която може да доведе до синкоп), се съобщава при комбинирана употреба на различни бета-блокери (включително атенолол) и ривастигмин. Очаква се сърдечносъдовите бета-блокери да са свързани с по-голям риск, но са получени съобщения и за пациенти, които получават други бета-блокери. Поради това следва да се внимава, когато ривастигмин се комбинира с бета-блокери и други брадикардични продукти (напр. клас III антиаритмични продукти, антагонисти на калциевите канали, дигитален гликозид, пилокарпин).

Тъй като брадикардията е рисков фактор при появата на torsades de pointes, комбинирането на ривастигмин с индуциращи удължаване на QT интервала или torsades de pointes лекарствени продукти като антипсихотици, като някои фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензамиди (сулприд, султоприд, амисулприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, халоперидол, дроперидол, цисаприд, циталопрам, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин трябва да се наблюдава внимателно, като може да се налага и клинично наблюдение (ЕКГ).

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след съвместното приложение на ривастигмин и дигоксин.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При бременни животни ривастигмин и/или метаболитите са преминали през плацентата. Не е известно дали това се случва при хората. Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличаване на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани ефекти от ривастигмин върху фертилитета или репродуктивния капацитет при плъхове (вж. точка 5.3). Не са известни ефектите на ривастигмин върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да причини замаяност и сънливост главно при започване на лечението или повишаване на дозата. В резултат на това ривастигмин повлиява в малка степен или повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, способността на пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции (НР) са стомашно-чревни, включващи гадене (38%) и повръщане (23%), особено по време на титриране на дозата. Доказано е, че пациентките, участвали в клинични проучвания, са по-склонни от мъжете към стомашно-чревни нежелани реакции и отслабване на тегло.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 и Таблица 2 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органични класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събрани са съобщения за следните нежелани реакции, изброени по-долу в Таблица 1, при пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани с ривастигмин.

Таблица 1

Инфекции и инфестации Много редки	Уринарна инфекция
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести Чести С неизвестна честота	Анорексия Намален апетит Дехидратация
Психични нарушения Чести Чести Чести Чести/Нечести Нечести Много редки С неизвестна честота	Ажитираност Обърканост Тревожност Кошмари Безсъние Депресия Халюцинации Агресивност, безпокойство
Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Нечести Редки Много редки С неизвестна честота	Замаяност Главоболие Сънливост Тремор Синкоп Припадъци Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Паркинсон) Плевротонус (синдром на Пиза)

Сърдечни нарушения Редки Много редки С неизвестна честота	Стенокардия Сърдечни аритмии (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия) Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Много чести Много чести Чести Редки Много редки Много редки С неизвестна честота	Гадене Повръщане Диария Загуба на апетит Коремни болки и диспепсия Стомашни и дуоденални язви Стомашно-чревни кръвоизливи Панкреатит Някои случаи на тежко повръщане се свързват с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения Нечести С неизвестна честота	Повишени чернодробни функционални показатели Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести Редки С неизвестна честота	Хиперхидроза Обрив Сърбеж, алергичен дерматит (дисеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести Чести Нечести	Умора и астения Неразположение Припадъци
Изследвания Чести	Отслабване на тегло

При ривастигмин трансдермален пластир се наблюдават следните допълнителни нежелани реакции: делириум, пирексия, намален апетит, уринарна инконтиненция (чести), психомоторна хиперактивност (нечести), еритем, уртикария, везикули, алергичен дерматит (с неизвестна честота).

Таблица 2 показва нежеланите реакции, съобщавани при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с капсули ривастигмин.

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето Чести Чести	Намален апетит Дехидратация
Психични нарушения Чести Чести Чести Чести Чести С неизвестна честота	Безсъние Тревожност Безпокойство Халюцинации, визуални Депресия Агресивност

Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести С неизвестна честота	Тремор Замаяност Сънливост Главоболие Болест на Паркинсон (влошаване) Брадикинезия Дискинезия Хипокинезия Феномен на зъбчатото колело Дистония Плевротонус (синдром на Пиза)
Сърдечни нарушения Чести Нечести Нечести С неизвестна честота	Брадикардия Предсърдно мъждене Атриовентрикулатен блок Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Чести Нечести	Високо кръвно налягане Ниско кръвно налягане
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Чести Чести Чести	Гадене Повръщане Диария Болка в корема и диспепсия Хиперсаливация
Хепатобилиарни нарушения С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести С неизвестна честота	Хиперхидроза Алергичен дерматит (дисеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести Чести Чести Чести	Припадъци Умора и астения Нарушение на походката Паркинсонова походка

В проучване на пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с трансдермални лепенки ривастигмин се наблюдават следната допълнителна нежелана реакция: възбуда (често срещана).

Таблица 3 посочва броя и процента на пациентите от специфичното 24-седмично клинично проучване, проведено с ривастигмин при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон с предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма.

Таблица 3

Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)
Общо изследвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общо пациенти с предварително дефинирани НС	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор	37 (10,2)	7 (3,9)

Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)
Припадък	21 (5,8)	11 (6,1)
Болест на Паркинсон (влошаване)	12 (3,3)	2 (1,1)
Хиперсаливация	5 (1,4)	0
Дискинезия	5 (1,4)	1 (0,6)
Паркинсонизъм	8 (2,2)	1 (0,6)
Хипокинезия	1 (0,3)	0
Нарушение на движението	1 (0,3)	0
Брадикинезия	9 (2,5)	3 (1,7)
Дистония	3 (0,8)	1 (0,6)
Патологична походка	5 (1,4)	0
Мускулна ригидност	1 (0,3)	0
Нарушение на равновесието	3 (0,8)	2 (1,1)
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	0
Ригидност	1 (0,3)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**

4.9 Предозиране

Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин 24 часа след предозирането.

Докладвана е холинергична токсичност с мускаринови симптоми, наблюдавани при умерени натравяния, като миоза, зачервяване, храносмилателни разстройства, включващи коремна болка, гадене, повръщане и диария, брадикардия, бронхоспазъм и повишени бронхиални секрети, хиперхидроза, неволно уриниране и/или дефекация, сълзене на очите, хипотония и свръхсекреция на слюнчените жлези.

При по-тежките случаи могат да се развият никотинови ефекти като мускулна слабост, фасцикулации, гърчове и респираторен арест с възможен фатален изход.

Допълнително се съобщава за постмаркетингови случаи на замаяност, тремор, главоболие, сънливост, конфузно състояние, хипертония, халюцинации и неразположение.

Управление

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране да не се прилага допълнителна доза ривастигмин през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептики, антихолинестеразни продукти, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 13 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигана на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от ривастигмин е доза-зависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с ривастигмин, е сходно с това на AChE.

Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали по време на 6-месечните периоди на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (скала за оценка на болестта на Алцхаймер – подскала за когнитивните функции, основаваща се на представянето мярка за когнитивната функция), CIBI-Plus (впечатление от Change-Plus въз основа на интервюта на специалисти, обща цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице) и PDS (скала на прогресивно влошаване, оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.).

Изследваните пациенти имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24.

На Таблица 4. по-долу са дадени резултатите от пациентите с клинично значим отговор, обединени от две проучвания с гъвкава доза, от общо три основни 26-седмични многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция. Клинично значимото подобрене при тези проучвания е дефинирано *a priori* като подобрене с поне 4 точки по ADAS-Cog, подобрене по CIBI-Plus, или поне 10% подобрене по PDS.

Освен това на същата таблица е представена *post hoc* дефиницията на отговора. Вторичната дефиниция на отговора изисква подобрене по ADAS-Cog с 4 точки или повече, липса на влошаване по CIBI-Plus и липса на влошаване по PDS. Средната действителна дневна доза за отговорилите пациенти в групата на 6-12 mg, според тази дефиниция, е 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани при това показание, се различават и директните сравнения на резултатите за различните терапевтични средства не са валидни.

Таблица 4

	Пациенти с клинично значим отговор (%)			
	Intent to Treat група		Последно осъществено наблюдение след това	
Мярка за отговор	Ривастигмин 6-12 mg N=473	Плацебо N=472	Ривастигмин 6-12 mg N=379	Плацебо N=444
ADAS-Cog: подобрение с най-малко 4 точки	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрение	29***	18	32***	19
PDS: подобрение с най-малко 10%	26***	17	30***	18
Подобрение с най-малко 4 точки по ADAS-Cog без влошаване по CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични проучвания при деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Паркинсон, е показана при едно 2-седмично многоцентрово двойно-сляпо, плацебо-контролирано основно проучване и неговата 24-седмична открита разширена фаза. Пациентите, участвали в това проучване, имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24. Ефикасността е установена чрез използване на две независими скали, които са оценявани на редовни интервали по време на 6 месечния период на лечение, както е показано на Таблица 5. По-долу: ADAS-Cog – мярка за когнитивната функция, и цялостната оценка ADCS-CGIC (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Цялостно впечатление на клинициста за промяната).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADCS-CGIC Ривастигмин	ADCS-CGIC Плацебо
ITT + RDO група	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно ниво $\pm$ CO	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	неприложимо	неприложимо
Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо	2,88 ¹ <0,001 ¹		неприложимо 0,007 ²	
ITT - LOCF група	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средно изходно ниво $\pm$ CO	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	неприложимо	неприложимо
Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо	3,54 ¹ <0,001 ¹		неприложимо <0,001 ²	

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрение.

² За удобство са представени средните стойности, анализът по категории е извършен като е използван теста на van Elteren

ITT: *Intent-To-Treat*; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*); LOCF: Последно извършено наблюдение (*Last Observation Carried Forward*)

Въпреки че лечебният ефект е показан за цялата популация на проучването, данните предполагат, че по-голям терапевтичен ефект в сравнение с плацебо се наблюдава при подгрупата пациенти с умерена деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Подобно на това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6.).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо
	Пациенти със зрителни халюцинации		Пациенти без зрителни халюцинации	
ITT + RDO популация	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Средно изходно ниво $\pm$ CO	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Коригирана разлика в лечението	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Пациенти с умерена деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно ниво $\pm$ CO	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Коригирана разлика в лечението	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ривастигмин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на алцхаймерова деменция и при лечение на деменция при пациенти с идиопатична паркинсова болест (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ривастигмин се абсорбира бързо и напълно. Пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 1 час. В резултат на взаимодействието на ривастигмин с таргетния ензим, повишението на бионаличността е около 1,5 пъти по-високо от очакваното от повишението на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36% $\pm$ 13%. Приемът на ривастигмин перорален разтвор по време на хранене забавя абсорбцията (T_{max}) с 74 минути и понижава C_{max} с 43% и повишава AUC с приблизително 9%.

Разпределение

Свързването на ривастигмин с плазмените белтъци е приблизително 40%. Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен (полуживотът в плазмата е приблизително 1 час) главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%).

Въз основа на *in vitro* проучвания не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, метаболизирани от следните цитохромни изоензими: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. Въз основа на доказателствата от проучвания при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg.

Елиминиране

В урината не се открива непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса. Липсва кумулиране на ривастигмин или на декарбамилирания метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Анализ на популационната фармакокинетика показва, че употребата на никотин повишава пероралния клирънс на ривастигмин с 23% при пациенти с болестта на Алцхаймер (n=75 пушачи и 549 непушачи) след перорално приложение на капсула перорален ривастигмин в доза до 12 mg/ден.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Въпреки че бионаличността на ривастигмин при хора в старческа възраст е по-висока отколкото при млади здрави доброволци, проучванията при пациенти с болест на Алцхаймер на възраст между 50 и 92 години не показват промяна в бионаличността с възрастта.

Чернодробно увреждане

C_{max} на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

Бъбречно увреждане

C_{max} и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при лица с умерено бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при лица с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мишки и кучета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. При проучвания върху животни не са постигнати граници на безопасност за експозицията на хора поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10⁴ пъти по-висока от максималната клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен. Основният метаболит NAP226-90 също не показва генотоксичен потенциал.

Липсват доказателства за карциногенност при проучванията с мишки и плъхове с максимално поносима доза, въпреки че експозицията на ривастигмин и метаболитите му е по-ниска от експозицията при хора. Когато се преизчисли към повърхността на тялото, експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително еквивалентна на максимално препоръчаната доза при хора от 12 mg/ден; обаче, в сравнение с максималната дневна доза при хора, при животни се постига приблизително 6 пъти по-висока експозиция.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в кърмата. Проучванията на пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. При проучвания на пероралното приложение при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета или репродуктивния капацитет на родителското поколение или на потомството на родителите.

При проучване със зайци е открит лек потенциал на дразнене на ривастигмин в очите/лигавиците.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Натриев бензоат (E 211)
- Лимонена киселина
- Натриев цитрат
- Хинолиново жълто WS оцветител (E104)
- Дестилирана вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Rivastigmine HEXAL перорален разтвор трябва да се използва до 1 месец след отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се съхранява в изправено положение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тип III тъмно стъкло с капачка, защитена от деца, с гърло за изтегляне и самоизравняваща се запушалка. Бутилка от 50 ml или 120 ml. Пероралният разтвор е окомплектован със спринцовка за дозиране на перорални форми в пластмасова цилиндрична кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предписаното количество разтвор трябва да се изтегли от бутилката с предоставената спринцовка за дозиране на перорални форми.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 декември 2009 г.
Дата на последно подновяване: 11 юли 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите отговорни за освобождаване на партидите

Твърди желатинови капсули

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Германия

Решения за перорално приложение

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Германия

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА АІ/РVС БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 1,5 mg ривастигмин (като хидроген тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

56 твърди капсули

112 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне. Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
Al/PVC БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА А1/PVC БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 3 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 3 mg ривастигмин (като хидроген тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

56 твърди капсули

112 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне. Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
Al/PVC БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 3 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА АІ/РVС БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 4,5 mg ривастигмин (като хидроген тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

56 твърди капсули

112 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне. Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
Al/PVC БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА АІ/РVС БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 6 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 6 mg ривастигмин (като хидроген тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули
56 твърди капсули
112 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне. Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
Al/PVC БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 6 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА СЪКЛЕНА БУТИЛКА
ЕТИКЕТ ЗА СЪКЛЕНА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml перорален разтвор

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml съдържа 2 mg ривастигмин (като хидроген тартрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев бензоат (E 211). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 ml перорален разтвор

120 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първоначално отваряне: 1 месец

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.
Да се съхранява в изправено положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Само за картонената кутия:
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Само за картонената кутия:

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Само за картонената кутия:

PC

SN

NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg твърди капсули
Rivastigmine HEXAL 3 mg твърди капсули
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg твърди капсули
Rivastigmine HEXAL 6 mg твърди капсули
ривастигмин (rivastigmine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежеланите реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rivastigmine HEXAL и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Rivastigmine HEXAL
3. Как да приемате Rivastigmine HEXAL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rivastigmine HEXAL
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rivastigmine HEXAL и за какво се използва

Активното вещество на Rivastigmine HEXAL е ривастигмин.

Rivastigmine HEXAL принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациенти с деменция на Алцхаймер или деменция, дължаща се на болестта на Паркинсон, умират някои нервни клетки в мозъка, което води до ниски нива на невротрансмитера ацетилхолин (вещество, което позволява на нервните клетки да комуникират помежду си).

Rivastigmine действа, като блокира ензимите, които разграждат ацетилхолина: ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Като блокира тези ензими, Rivastigmine HEXAL позволява да се повишат на нивата на ацетилхолин в мозъка и подпомага намаляването на симптомите на болестта на Алцхаймер и деменция, свързана с болестта на Паркинсон.

Rivastigmine HEXAL се използва за лечение на възрастни пациенти с лека до умерено тежка деменция на Алцхаймер, прогресивно мозъчно разстройство, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението. Капсулите и пероралният разтвор могат да се използват също и за лечение на деменция при възрастни пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Rivastigmine HEXAL

Не приемайте Rivastigmine HEXAL

- ако сте алергични към ривастигмин (активното вещество на Rivastigmine HEXAL) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали предишна кожна реакция, предполагаща алергичен контактен дерматит с ривастигмин.

Ако това важи за Вас, кажете на лекаря си и не приемайте Rivastigmine HEXAL.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Rivastigmine HEXAL

- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване, като неравномерна или забавена сърдечна дейност, удължаване на QTc интервала, фамилна анамнеза за удължаване на QTc интервала, „torsade de pointes“ или имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта;
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва;
- ако имате или някога сте имали проблеми с уринирането;
- ако имате или някога сте имали припадъци;
- ако имате или някога сте имали астма или тежко нарушение на дишането;
- ако имате или някога сте имали увредена функция на бъбреците;
- ако имате или някога сте имали увредена функция черния дроб;
- ако страдате от треперене;
- ако имате ниско телесно тегло
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако не сте приемали Rivastigmine HEXAL повече от три дни, не приемайте следващата доза, докато не говорите с лекаря си.

Деца и юноши

Няма съответна употреба на Rivastigmine HEXAL в педиатричната популация при лечението на болестта на Алцхаймер.

Други лекарства и Rivastigmine HEXAL

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Rivastigmine HEXAL не трябва да се дава едновременно с други подобни на него лекарства. Rivastigmine HEXAL може да встъпи в контакт с антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за облекчаване на крампи или спазми в стомаха, за лечение на болестта на Паркинсон или за предотвратяване на морска болест).

Rivastigmine HEXAL не трябва да се дава заедно с метоклопрамид (лекарство, използвано за предотвратяване на гадене и повръщане). Едновременното приемане на двете лекарства може да причини проблеми, като схващане на крайниците и тремор на ръцете)

Ако трябва да се подложите на операция докато приемате Rivastigmine HEXAL, уведомете Вашия лекар преди да Ви бъде дадена упойка, тъй като Rivastigmine HEXAL може да засили ефектите на някои мускулни релаксанти по време на упойка.

Повишено внимание е необходимо, ако Rivastigmine HEXAL се приема заедно с бета-блокери (лекарства като атенолол, приемани за лечение на хипертония, стенокардия и други сърдечни състояния). Едновременният прием на двете лекарства може да причини проблеми като забавяне на сърдечната дейност (брадикардия), водещо до прималяване или загуба на съзнание.

Повишено внимание е необходимо, ако Rivastigmine HEXAL се приема заедно с други лекарства, които могат да повлияят на Вашия сърдечен ритъм или електрическата проводимост на сърцето Ви (удължаване на QT интервала).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от приемането на Rivastigmine HEXAL трябва да бъдат преценени спрямо възможните ефекти върху вашето неродено дете. Rivastigmine HEXAL не трябва да бъде приеман по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. По време на лечение с Rivastigmine HEXAL не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Лекарят Ви ще Ви каже дали заболяването Ви позволява да шофирате и да използвате машини безопасно. Rivastigmine HEXAL може да причини замаяност и сънливост, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Ако получите тези ефекти, не трябва да шофирате или да извършвате задачи, които изискват да сте внимателни

3. Как да приемате Rivastigmine HEXAL

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как да започнете лечение

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Rivastigmine HEXAL да приемате.

- Лечението обикновено започва с ниска доза.
- Лекарят Ви постепенно ще я увеличи в зависимост от това, как се повлиявате от лечението
- Най-високата доза, която трябва да се приема, е 6 mg два пъти на ден.

Вашият лекар трябва редовно да проверява дали лекарството Ви действа. Той ще следи и теглото Ви, докато приемате лекарството.

Ако не сте приемали Rivastigmine HEXAL повече от три дни, не приемайте следващата доза, докато не говорите с лекаря си.

Приемане на лекарството

- Кажете на грижещия се за Вас, че вземате Rivastigmine HEXAL.
- За да използвате пълноценно лекарството, приемайте го всеки ден.
- Приемайте Rivastigmine HEXAL два пъти на ден сутрин и вечер с храна.
- Погълтайте капсулите цели с течност.
- Не отваряйте и не разчупвайте капсулите

Ако сте приели повече от необходимата доза Rivastigmine HEXAL

Ако случайно приемете повече Rivastigmine HEXAL, отколкото трябва, уведомете лекаря си. Може да се нуждаете от медицинско наблюдение. Някои хора, случайно приели твърде голяма доза Rivastigmine HEXAL, са имали гадене, повръщане, диария, високо кръвно налягане и халюцинации. Могат да се появят забавяне на сърдечната дейност и припадъци.

Ако сте пропуснали да приемете Rivastigmine HEXAL

Ако откриете, че сте пропуснали да приемете дозата си от Rivastigmine HEXAL, изчакайте и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Rivastigmine HEXAL може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да се проявят нежелани реакции по-често при започване на приема на вашето лекарство или при увеличаване на дозата. Обикновено нежеланите реакции отшумяват, тъй като вашето тяло свиква с него.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Замаяност
- загуба на апетит
- стомашни проблеми, като гадене, повръщане, диария

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Потене
- Главоболие
- Киселини в стомаха
- Отслабване
- Стомашни болки
- Безпокойство
- Умора или слабост
- Общо неразположение
- Треперене или объркване
- Намален апетит
- Кошмари
- Сънливост

Нечести (могат да засегнат повече от 1 на 100 души)

- Депресия
- Трудно заспиване
- Премаляване и внезапно припадане
- Промени в чернодробната функция

Редки (могат да засегнат повече от 1 на 1000 души)

- Гръдна болка
- Обрив, сърбеж
- Пристъпи (припадъци)
- Язви в стомаха или червата

Много редки (могат да засегнат повече от 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Инфекция на пикочните пътища
- Халюцинации
- Проблеми със сърдечния ритъм (както забавен, така и ускорен)
- стомашно-чревен кръвоизлив (кръв в изпражненията или повърнатите материји)
- възпаление на панкреаса (силна болка в горната част на корема, често с гадене и повръщане)
- влошаване на болестта на Паркинсон или развитие на подобни симптоми - мускулна скованост, затруднени движения

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Силни позиви за повръщане (повръщане), които могат да причинят разкъсване на тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)
- Дехидратация (загуба на много течност)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)

- Агресивност, чувство на безпокойство
- Неправилен сърдечен ритъм
- Синдром на Пиза (състояние, включващо неволево съкращение на мускулите с абнормно огъване на тялото и главата на една страна)

Пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Те получават някои нежелани реакции по-често, а също и някои допълнителни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Треперене
- Загуба на съзнание
- Случайни прпадьци

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Безпокойство
- Забавена и забързана сърдечна честота
- Проблеми със съня
- Прекалено много слюнка и обезводняване
- неестествено бавни или неконтролирани движения
- проблеми със съня, тревожност, безпокойство, влошаване на болестта на Паркинсон или развиване на подобни симптоми - скованост на мускулите, затруднения при извършване на движения и мускулна слабост
- Виждане на неща, които ги няма (халюцинации)
- Депресия
- Високо кръвно налягане

Нечести (могат да засегнат повече от 1 на 100 души)

- Нарушен сърдечен ритъм и лош контрол на движенията
 - Ниско кръвно налягане

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Синдром на Пиза (състояние, включващо неволево съкращение на мускулите с абнормно огъване на тялото и главата на една страна)
- Кожен обрив

Други нежелани реакции, наблюдавани при трансдермалните пластири, които могат да възникнат и при твърдите капсули:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Висока температура
- Силна обърканост
- Уринарна инконтиненция (неспособност да се задържи достатъчно урина)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Хиперактивност (високо ниво на активност, безпокойство)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Алергична реакция на мястото, където е поставена лепенката, като мехури или възпаление на кожата

Ако възникнат такива симптоми, свържете се с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от медицинска помощ.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rivastigmine Hexal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rivastigmine HEXAL след срока на годност отбелязан върху блистера, етикета на бутилката и картонената опаковка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rivastigmine HEXAL

- Активното вещество е ривастигмин.
- Другите съставки са хипромелоза, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид, желатин, жълт железен оксид, червен железен оксид, титанов диоксид и шеллак.

Всяка капсула Rivastigmine HEXAL 1,5 mg съдържа по 1,5 mg от ривастигмин.

Всяка капсула Rivastigmine HEXAL 3 mg съдържа по 3 mg от ривастигмин.

Всяка капсула Rivastigmine HEXAL 4,5 mg съдържа по 4,5 mg от ривастигмин.

Всяка капсула Rivastigmine HEXAL 6 mg съдържа по 6 mg от ривастигмин.

Как изглежда Rivastigmine HEXAL и какво съдържа опаковката

- Rivastigmine HEXAL 1,5 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с жълта капачка и жълто тяло с надпис в червено “RIV 1,5 mg” върху тялото.
- Rivastigmine HEXAL 3 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с оранжева капачка и оранжево тяло с надпис в червено “RIV 3 mg” върху тялото.
- Rivastigmine HEXAL 4,5 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и червено тяло с надпис в бяло “RIV 4,5 mg” върху тялото.
- Rivastigmine HEXAL 6 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и оранжево тяло с надпис в червено “RIV 6 mg” върху тялото.

Опаковани са в блистери с три различни размера опаковки (28, 56 и 112 капсули), но не всички от тях могат да се продават във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Германия

Производител

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Tlf.: + 45 63 95 10 00

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

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

Norge

Sandoz A/S

Tlf: + 45 63 95 10 00

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

Österreich

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

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

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

France

Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077
Email: patient.safety.ireland@sandoz.net

Ísland

Sandoz A/S

Simi: + 45 63 95 10 00

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 812 806 96

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

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

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Tel: + 370 5 2636037

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.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

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

Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige

Sandoz A/S

Tel: + 45 63 95 10 00

Hrvatska

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml перорален разтвор ривастигмин (rivastigmine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това се включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rivastigmine HEXAL и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Rivastigmine HEXAL
3. Как да приемате Rivastigmine HEXAL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rivastigmine HEXAL
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rivastigmine HEXAL и за какво се използва

Активното вещество на Rivastigmine HEXAL е ривастигмин.

Rivastigmine HEXAL принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациенти с деменция на Алцхаймер или деменция, дължаща се на болестта на Паркинсон, умират някои нервни клетки в мозъка, което води до ниски нива на невротрансмитера ацетилхолин (вещество, което позволява на нервните клетки да комуникират помежду си).

Rivastigmine действа, като блокира ензимите, които разграждат ацетилхолина: ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Като блокира тези ензими, Rivastigmine HEXAL позволява да се повишат на нивата на ацетилхолин в мозъка и подпомага намаляването на симптомите на болестта на Алцхаймер и деменция, свързана с болестта на Паркинсон.

Rivastigmine HEXAL се използва за лечение на възрастни пациенти с лека до умерено тежка деменция на Алцхаймер, прогресивно мозъчно разстройство, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението. Капсулите и пероралният разтвор могат да се използват също и за лечение на деменция при възрастни пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Rivastigmine HEXAL

Не приемайте Rivastigmine HEXAL

- ако сте алергични към ривастигмин (активното вещество на Rivastigmine HEXAL) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали предишна кожна реакция, предполагаща алергичен контактен дерматит с ривастигмин.

Ако това важи за Вас, кажете на лекаря си и не приемайте Rivastigmine HEXAL.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rivastigmine HEXAL

- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване, като неравномерна или забавена сърдечна дейност, удължаване на QTc интервала, фамилна анамнеза за удължаване на QTc интервала, „torsade de pointes“ или имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта;
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва;
- ако имате или някога сте имали проблеми с уринирането;
- ако имате или някога сте имали припадъци;
- ако имате или някога сте имали астма или тежко нарушение на дишането;
- ако имате или някога сте имали увредена функция на бъбреците;
- ако имате или някога сте имали увредена функция черния дроб;
- ако страдате от треперене;
- ако имате ниско телесно тегло
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако не сте приемали Rivastigmine HEXAL повече от три дни, не приемайте следващата доза, докато не говорите с лекаря си.

Деца и юноши

Няма съответна употреба на Rivastigmine HEXAL в педиатричната популация при лечението на болестта на Алцхаймер

Други лекарства и Rivastigmine HEXAL

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Rivastigmine HEXAL не трябва да се дава едновременно с други подобни на него лекарства. Rivastigmine HEXAL може да встъпи в контакт с антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за облекчаване на крампи или спазми в стомаха, за лечение на болестта на Паркинсон или за предотвратяване на морска болест).

Rivastigmine HEXAL не трябва да се дава заедно с метоклопрамид (лекарство, използвано за предотвратяване на гадене и повръщане). Едновременното приемане на двете лекарства може да причини проблеми, като схващане на крайниците и тремор на ръцете).

Ако трябва да се подложите на операция докато приемате Rivastigmine HEXAL, уведомете Вашия лекар преди да Ви бъде дадена упойка, тъй като Rivastigmine HEXAL може да засили ефектите на някои мускулни релаксанти по време на упойка.

Повишено внимание е необходимо, ако Rivastigmine HEXAL се приема заедно с бета-блокери (лекарства като атенолол, приемани за лечение на хипертония, стенокардия и други сърдечни състояния). Едновременният прием на двете лекарства може да причини проблеми като забавяне на сърдечната дейност (брадикардия), водещо до прималяване или загуба на съзнание.

Повишено внимание е необходимо, ако Rivastigmine HEXAL се приема заедно с други лекарства, които могат да повлияят на Вашия сърдечен ритъм или електрическата проводимост на сърцето Ви (удължаване на QT интервала).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от приемането на Rivastigmine HEXAL трябва да бъдат преценени спрямо възможните ефекти върху вашето неродено дете. Rivastigmine HEXAL не трябва да бъде приеман по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. По време на лечение с Rivastigmine HEXAL не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Лекарят Ви ще Ви каже дали заболяването Ви позволява да шофирате и да използвате машини безопасно. Rivastigmine HEXAL може да причини замаяност и сънливост, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Ако получите тези ефекти, не трябва да шофирате или да извършвате задачи, които изискват да сте внимателни.

Rivastigmine HEXAL съдържа сол на бензоената киселина и натрий

Това лекарство съдържа 1 mg натриев бензоат във всеки ml перорален разтвор. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий във всеки ml перорален разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Rivastigmine HEXAL

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как да започнете лечение

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Rivastigmine HEXAL да приемате.

- Лечението обикновено започва с ниска доза.
- Лекарят Ви постепенно ще я увеличи в зависимост от това, как се повлиявате от лечението
- Най-високата доза, която трябва да се приема, е 6 mg (отговаряща на 3 ml) два пъти на ден.

Вашият лекар трябва редовно да проверява дали лекарството Ви действа. Той ще следи и теглото Ви, докато приемате лекарството.

Ако не сте приемали Rivastigmine HEXAL повече от три дни, не приемайте следващата доза, докато не говорите с лекаря си.

Приемане на лекарството

- Кажете на грижещия се за Вас, че вземате Rivastigmine HEXAL.
- За да използвате пълноценно лекарството, приемайте го всеки ден.
- Приемайте Rivastigmine HEXAL два пъти на ден сутрин и вечер с храна.

Как се използва това лекарство



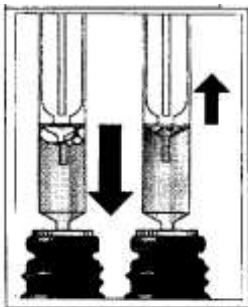
1. Подготовка на бутилката и спринцовката
 - Извадете спринцовката от защитната кутия..
 - Натиснете и завъртете защитената от деца капачка, за да отворите бутилката.



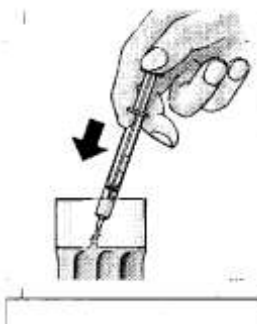
2. Прикрепване на спринцовката към кутията
 - Поставете върха на спринцовката в отвора на бялата запушалка.



3. Пълнене на спинцовката
 - Издърпайте буталото нагоре, докато стигне до правилната маркировка за дозата, която е предписал лекарят Ви.



4. Отстраняване на мехурчетата
 - Натиснете надолу и дръпнете нагоре няколко пъти, за да отстраните големите мехури.
 - Наличието на няколко малки мехурчета не е от значение и няма да повлияе дозата по никакъв начин.
 - Проверете дали дозата е правилна.
 - След това извадете спринцовката от бутилката.



5. Приемане на лекарството
 - Погължете лекарството директно от спринцовката.
 - Можете да го смесите с вода в малка чаша. Разбъркайте и изпийте цялата смес.



6. След използване на спринцовката
 - Избършете външната част на спринцовката с чиста кърпа.
 - След това я поставете обратно в защитната ѝ кутия.
 - Затворете бутилката с капачката, защитена от деца.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rivastigmine HEXAL

Ако случайно сте приели повече Rivastigmine HEXAL, отколкото трябва, уведомете лекаря си. Може да се нуждаете от медицинско наблюдение. Някои хора, случайно приели твърде голяма доза Rivastigmine HEXAL, са имали гадене, повръщане, диария, високо кръвно налягане и халюцинации. Могат да се появят забавяне на сърдечната дейност и припадъци.

Ако сте пропуснали да приемете Rivastigmine HEXAL

Ако откриете, че сте пропуснали да приемете дозата си от Rivastigmine HEXAL, изчакайте и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата може да проявите склонност по-често да получавате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции ще изчезнат постепенно, когато организмът Ви свикне с лекарството.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Замаяност
- загуба на апетит
- стомашни проблеми, като гадене, повръщане, диария

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Потене
- Главоболие
- Киселини в стомаха
- Отслабване
- Стомашни болки
- Безпокойство
- Умора или слабост
- Общо неразположение
- Треперене или объркване
- Намален апетит
- Кошмари
- Сънливост

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Депресия
- Трудно заспиване
- Премаляване и внезапно припадане
- Промени в чернодробната функция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- Гръдна болка
- Обрив, сърбеж
- Пристъпи (припадъци)
- Язви в стомаха или червата

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Инфекция на пикочните пътища
- Халюцинации
- Проблеми със сърдечния ритъм (както забавен, така и ускорен)
- стомашно-чревен кръвоизлив (кръв в изпражненията или повърнатите материи)

- възпаление на панкреаса (силна болка в горната част на корема, често с гадене и повръщане)
- влошаване на болестта на Паркинсон или развитие на подобни симптоми - мускулна скованост, затруднени движения

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Силни позиви за повръщане (повръщане), които могат да причинят разкъсване на тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)
- Дехидратация (загуба на много течност)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)
- Агресивност, чувство на безпокойство
- Неправилен сърдечен ритъм
- Синдром на Пиза (състояние, включващо неволево съкращение на мускулите с абнормно огъване на тялото и главата на една страна)

Пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Те получават някои нежелани реакции по-често, а също и някои допълнителни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Треперене
- Загуба на съзнание
- Случайни прпадьци

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Безпокойство
- Забавена и забързана сърдечна честота
- Проблеми със съня
- Прекалено много слюнка и обезводняване
- неестествено бавни или неконтролирани движения
- проблеми със съня, тревожност, безпокойство, влошаване на болестта на Паркинсон или развиване на подобни симптоми - скованост на мускулите, затруднения при извършване на движения и мускулна слабост
- Виждане на неща, които ги няма (халюцинации)
- Депресия
- Високо кръвно налягане

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Нарушен сърдечен ритъм и лош контрол на движенията
- Ниско кръвно налягане

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Синдром на Пиза (състояние, включващо неволево съкращение на мускулите с абнормно огъване на тялото и главата на една страна)
- Кожен обрив

Други нежелани реакции, наблюдавани при трансдермалните пластири, които могат да възникнат и при перорален разтвор:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Висока температура
- Силна обърканост
- Уринарна инконтиненция (неспособност да се задържи достатъчно урина)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Хиперактивност (високо ниво на активност, безпокойство)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Алергична реакция на мястото, където е поставена лепенката, като мехури или възпаление на кожата

Ако се появи някоя от нежеланите лекарствени реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като може да се нуждаете от медицинска помощ.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rivastigmine HEXAL

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rivastigmine HEXAL след срока на годност отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се съхранява в изправено положение.

Използвайте Rivastigmine HEXAL перорален разтвор до 1 месец след отваряне на бутилката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rivastigmine HEXAL

- Активното вещество е ривастигмин. Всеки ml съдържа ривастигмин хидроген тартрат съответстващ на 2 mg ривастигмин база.
- Другите съставки са натриев бензоат, лимонена киселина, натриев цитрат, хинолиново жълто WS оцветител (E104) и дестилирана вода. Вижте точка 2 „Rivastigmine HEXAL съдържа сол на бензоената киселина и натрий“

Как изглежда Rivastigmine HEXAL и какво съдържа опаковката

Rivastigmine HEXAL перорален разтвор се предоставя под формата на 50 ml или 120 ml бистър, жълт разтвор (2 mg/ml база) в бутилка от тъмно стъкло с капачка, защитена от деца, с гърло за изтегляне и самоизравняваща се запушалка. Пероралният разтвор е окомплектован със спринцовка за дозиране на перорални форми в пластмасова цилиндрична кутия.

Притежател на разрешението за употреба

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Германия

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Германия

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: + 32 2 722 97 97

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Tlf.: + 45 63 95 10 00

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600 E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

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

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 63 95 10 00

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

Österreich

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

Ελλάδα**Polska**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

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

España

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

France

Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077
Email: patient.safety.ireland@sandoz.net

Slovenija

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

Ísland

Sandoz A/S
Simi: + 45 63 95 10 00

Slovenská republika

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

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: + 39 02 812 806 96

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 63 95 10 00

Latvija

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

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>