

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогентаграт (rivastigmine hydrogen tartrate), отговарящ на 1,5 mg ривастигмин (rivastigmine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Бяло капаче с отпечатано "R" и бяло тяло с отпечатано "1.5".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция, дължаща се на болестта на Alzheimer. Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Parkinson.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение: Лечението трябва да бъде започнато и контролирано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменцията, свързана с болестта на Alzheimer, или деменция, свързана с болестта на Parkinson. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие с актуалните ръководства. Лечението с ривастигмин трябва да бъде започнато само ако е наличен болногледач, който редовно да наблюдава приема на лекарството от пациента.

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти дневно, сутрин и вечер с храната. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Начална доза:

1,5 mg два пъти дневно.

Титриране на дозата:

Началната доза е 1,5 mg два пъти дневно. Ако дозата се понася добре, след минимум две седмици лечение може да бъде повишена до 3 mg, два пъти дневно. Следващото повишаване до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти дневно трябва да се основава на добра поносимост към настоящата доза и може да бъде обсъдено след поне двуседмичен интервал на дадено дозово ниво.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремна болка или загуба на апетит), намаляване на телесното тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, те може да се дължат на пропуснатата една или повече дози. Ако нежеланите реакции персистират, дневната доза трябва временно да се намали до предходната добре понасяна доза или терапията може да бъде прекратена.

Поддържаща доза:

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти дневно; за постигане на максимален терапевтичен ефект пациентът трябва да бъде поддържан на максималната добре толерирана доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти дневно.

Поддържащото лечение може да бъде продължено дотогава, докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната ефикасност на ривастигмин трябва да бъде преоценявана редовно, особено за пациенти, лекувани с дози, по-ниски от 3 mg два пъти дневно. Ако след 3-месечно поддържащо лечение степента на влошаване на симптомите на деменция при пациента не се повлиява благоприятно, терапията трябва да бъде преустановена. Прекратяване на терапията трябва да се обмисли и ако не са налични доказателства за продължаващ терапевтичен ефект.

Индивидуалното повлияване от ривастигмин не може да бъде предсказано. Все пак, по-добър ефект от лечението е бил наблюдаван при пациенти с болест на Parkinson с умерена по тежест деменция. Аналогично, по-изразен ефект е бил наблюдаван при пациенти с болестта на Parkinson със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект не е проучван в плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност над 6 месеца.

Подновяване на терапията:

Ако лечението е прекратено за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с 1,5 mg два пъти дневно. Титрирането на дозата след това се провежда както е описано по-горе.

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради увеличената експозиция при тези популации, препоръките за дозиране и титриране на дозата съобразно индивидуалната поносимост трябва стриктно да се следват, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не са провеждани проучвания (вж. точка 4.4).

Деца:

Ривастигмин не се препоръчва за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Употребата на този лекарствен продукт е противопоказана при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество, други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, използвани в състава,

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции като цяло се повишават при повишаване на дозата. Ако лечението се прекъсне за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с доза от 1,5 mg два пъти дневно, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

Титриране на дозата: Скоро след повишаване на дозата са наблюдавани нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с деменция, свързана с болестта на Alzheimer, или влошаване на екстрапирамидни симптоми, главно тремор, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson). Те могат да се повлияят от намаляване на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекратен (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария са дозозависими и може да настъпят най-вече при започване на терапията и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции се появяват по-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 пациенти с болест на Алцхаймер може да се понижи теглото. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, при тези пациенти са свързани със загуба на тегло. По време на лечението трябва да се следи телесното тегло на пациентите.

В случай на тежко повръщане, свързано с лечение с ривастигмин, се препоръчва подходящо адаптиране на дозата, както е описано в точка 4.2. Някои случаи на повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Такива събития изглежда се появяват главно след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

По време на употреба на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или проводни дефекти (синоатриален блок, атриовентрикуларен блок) трябва да се вземат предпазни мерки (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да повиши секрецията на стомашна киселина. По време на лечението на пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти, предразположени към такива заболявания, е необходимо внимание.

Холинестеразните инхибитори трябва да се предписват предпазливо при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Холиномиметиците могат да индуцират или обострят обструкции на пикочните пътища и гърчове. При лечението на пациенти, предразположени към тези заболявания, е необходимо внимание.

Употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция, свързана с болестта на Alzheimer или с болестта на Parkinson, други типове деменция или други видове нарушения на паметта (напр. възрастова когнитивна), не е проучвана и затова употребата му при такива пациенти не се препоръчва.

Подобно на останалите холиномиметици, ривастигмин може да влоши или индуцира екстрапирамидни симптоми. При пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, са наблюдавани влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, аномалии в походката) и повишаване на честотата или тежестта на тремора (вж. точка 4.8). Тези събития са довели до прекратяване на ривастигмин в някои случаи (напр. прекратяване поради тремор 1,7 % при ривастигмин спрямо 0 % за плацебо). За тези нежелани реакции се препоръчва клинично мониториране.

Специални популации

При пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане, може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Все пак Rivastigmine Teva може да се прилага при тази пациентска популация като стриктното мониториране е задължително.

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

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестеразен инхибитор ривастигмин може да засили ефектите на мускулните релаксанти от сукцинихолинов тип по време на анестезия. При избор на анестетик се препоръчва повишено внимание. Ако е необходимо, трябва да се обсъди възможно адаптиране на дозата или временно спиране на лечението.

Предвид фармакодинамичните му ефекти ривастигмин не трябва да бъде прилаган едновременно с други холиномиметични вещества и би могъл да интерферира с активността на антихолинергични продукти.

В изпитвания със здрави доброволци не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин. Удължаването на протромбиновото време, индуцирано от варфарин, не се повлиява от прилагането на ривастигмин. След едновременното приложение на ривастигмин и дигоксин не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху сърдечната проводимост.

Съобразно неговия метаболизъм метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че ривастигмин може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за влиянието на ривастигмин върху бременни жени. При плъхове и зайци не са били наблюдавани ефекти върху фертилитета или ембриофеталното развитие, с изключение на доза-свързаната майчина токсичност. В пери-постнатални проучвания при плъхове е било наблюдавано удължаване на гестационния период. Ривастигмин не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Alzheimer може постепенно да увреди уменията за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да предизвика замаяване и сънливост, главно при започване на лечението или при повишаване на дозата. В резултат ривастигмин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Затова способността на пациентите с деменция на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или да работят със сложни машини трябва рутинно да бъде оценявана от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са стомашно-чревни, включително гадене (38 %) и повръщане (23 %), особено по време на титриране на дозата. В клинични изпитвания е било установено, че жените са по-податливи от мъжете на нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт и загуба на тегло.

При пациенти с деменция, свързана с болестта на Alzheimer, лекувани с ривастигмин, са били документирани нежелани лекарствени реакции, описани в по-долу, в таблица 1.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са класифицирани по системно-органна класификация MedDRA и по честота. Честотата се определя като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1

Инфекции и инфестации	
Много редки	Пикочни инфекции
Нарушения на метаболизма	

храненето	
Много чести	Анорексия
С неизвестна честота	Дехидратация
Психични нарушения	
Чести	Ажитираност
Чести	Обърканост
Чести	Тревожност
Нечести	Безсъние
Нечести	Депресия
Много редки	Халюцинации
С неизвестна честота	Агресивност, безпокойство
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замаяност
Чести	Главоболие
Чести	Сънливост
Чести	Тремор
Нечести	Синкоп
Редки	Гърчове
Много редки	Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Parkinson)
Сърдечни нарушения	
Редки	Ангина пекторис
Много редки	Сърдечна аритмия (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия)
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	
Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Много чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Редки	Стомашна и дуоденална язва
Много редки	Стомашно-чревни кръвоизливи

Много редки	Панкреатит
С неизвестна честота	Някои случаи на тежко повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени чернодробни функционални тестове
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Редки	Обрив
С неизвестна честота	Пруритус
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	
Чести	Отпадналост и астения
Чести	Физическо неразположение
Нечести	Припадъци
Изследвания	
Чести	Загуба на тегло

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

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	<i>Анорексия</i>
Чести	<i>Дехидратация</i>
Психични нарушения	
Чести	<i>Безсъние</i>
Чести	<i>Тревожност</i>
Чести	<i>Безпокойство</i>
С неизвестна честота	Агресивност
Нарушения на нервната система	
Много чести	<i>Тремор</i>
Чести	<i>Замаяност</i>

Чести	Сънливост
Чести	Главоболие
Чести	Влошаване на болестта на Parkinson
Чести	Брадикинезия
Чести	Дискинезия
Нечести	Дистония
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия
Нечести	Предсърдно мъждене
Нечести	Антриовентрикуларен блок
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Чести	Хиперсекреция на слюнчени жлези (хиперсаливация)
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	
Чести	Мускулна ригидност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Обща отпадналост и астения
Чести	Промени в походката

Таблица 3 описва броя и процента на пациентите от специфично 24-седмично клинично изпитване, проведено при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, лекувани с ривастигмин, които са били с предварително дефинирани нежелани реакции, които могат да отразяват влошаването на паркинсоновите симптоми.

Таблица 3

Предварително определени нежелани реакции, които отразяват влошаване на	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)
---	----------------------	------------------

паркинсоновите симптоми при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson		
Общ брой проучвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общ брой пациенти с предварително дефинирани НР	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор	37 (10,2)	7 (3,9)
Падане	21 (5,8)	11 (6,1)
Влошаване на болестта на Parkinson	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
Двигателни нарушения	1 (0,3)	0
Брадикинезия	9 (2,5)	3 (1,7)
Дистония	3 (0,8)	1 (0,6)
Абнормна походка	5 (1,4)	0
Мускулна ригидност	1 (0,3)	0
Нарушение на баланса	3 (0,8)	2 (1,1)
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	0
Ригор	1 (0,3)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0

4.9 Предозиране

Симптоми:

Повечето случаи на инцидентно предозиране не са били свързани с никакви клинични прояви и почти всички засегнати пациенти са продължили лечението с ривастигмин. Където са се появили симптоми, те са включвали гадене, повръщане и диария, хипертония или халюцинации. Поради известния ваготоничен ефект на холинестеразните инхибитори по отношение на сърдечната честота може да се появят също и брадикардия и/или синкоп. При един случай е имало поглъщане на 46 mg; след консервативно лечение пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа.

Лечение:

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и период на инхибиране на ацетилхолинестерата от около 9 часа, в случай на безсимптомно предозиране се препоръчва да не се прилага следваща доза ривастигмин за следващите 24 часа. Ако предозирането е придружено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При необходимост трябва да се приложи симптоматично лечение за другите нежелани реакции.

При тежко предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg атропинов сулфат интравенозно, с последващи дози, определени въз основа на клиничното повлияване. Употребата на скополамин като антидот не се препоръчва.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихолинестерази, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е ацетил- и бутирилхолинестеразен инхибитор от карбаматен тип, за който се счита, че благоприятства холинергичната невротрансмисия чрез забавяне на разпадането на ацетилхолина, освободен от функционално интактни холинергични неврони. По този начин ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Alzheimer и болестта на Parkinson.

Ривастигмин взаимодейства с таргетните си ензими чрез формиране на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже перорална доза от 3 mg понижава ацетилхолинестеразната (AChE) активност в цереброспиналната течност (CSF) с приблизително 40 % в рамките на първия 1,5 час след приложението. Активността на ензима се възстановява до изходните нива около 9 часа след достигане на максимален инхибиторен ефект. При пациенти с болестта на Alzheimer инхибирането на AChE в CSF от ривастигмин е било дозозависимо в дози до 6 mg два пъти дневно – най-високата изпитвана доза. Инхибирането на бутирилхолинестеразната активност в CSF на 14 пациенти с Alzheimer, лекувани с ривастигмин, е било подобно на AChE.

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Alzheimer

Ефикасността на ривастигмин е била установена чрез употребата на три независими, специфични за сферата показателя за оценка, които са били оценявани периодично по време на 6-месечен период на лечение. Те включват ADAS-Cog (оценка на познавателните способности, основана на изпълнение), CIBIC-Plus (изчерпателна обща оценка на пациента от лекаря, като се включва и приносът на болногледача) и PDS (оценка на ежедневната активност от страна на човека, който се грижи за пациента, включително лична хигиена, хранене, обличане, домашни задължения като пазаруване, запазване на способността за ориентиране спрямо заобикалящите го предмети, както и включване в дейности, свързани с финансите и др.)

Проучваните пациенти са имали MMSE (Mini-Mental State Examination) резултат от 10 до 24.

Резултатите за клинично значими отговори, събрани от две клинични изпитвания с гъвкави дози, различни от трите пилотни 26-седмични, многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка деменция, свързана с болестта на Alzheimer, са представени в таблица 4 по-долу. Клинично значимото подобрене в тези изпитвания е било определено *a priori* като подобрене с поне 4 пункта по ADAS-Cog, подобрене на CIBIC-Plus или поне 10% подобрене на PDS.

Освен това в същата таблица е представена специална дефиниция за повлияване. Вторичното определение на повлияване изисква подобрене от 4 пункта или повече на ADAS-Cog, липса на влошаване на CIBIC-Plus и отсъствие на влошаване на PDS. Средната актуална дневна доза за отговорили в групата с 6-12 mg, съответстващи на тази дефиниция, е била 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани за това показание, са били разнообразни и директно сравняване на резултатите за различните терапевтични агенти няма да е валидно.

Таблица 4

Измерване на повлияването	Пациенти с клинично значимо повлияване (%)			
	Intent to Treat		Last Observation Carried Forward	
	Ривастигмин 6–12 mg	Плацебо N=472	Ривастигмин 6–12 mg	Плацебо N=444

	N=473		N=379	
ADAS-Cog: подобрение с поне 4 пункта	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрение	29***	18	32***	19
PDS: подобрение с поне 10%	26***	17	30***	18
Подобрение с поне 4 пункта на ADAS-Cog без влошаване на CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Parkinson

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Parkinson, е била доказана в 24-седмично, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо контролирано основно изпитване и неговата 24-седмична отворена фаза на продължение. Пациентите, включени в това проучване, са имали MMSE (*Mini-Mental State Examination*) резултат от 10 до 24. Ефикасността е била установена чрез употребата на две независими скали, които са били оценявани на равни интервали по време на 6-месечния период на лечение, както е показано по-долу на таблица 5: ADAS-Cog, мярка на познавателните способности, и общата мярка ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADCS-CGIC Ривастигмин	ADCS-CGIC Плацебо
ITT + RDO популация	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Разлика при адаптирано лечение	2,88 ¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF популация	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средна изходна ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Разлика при адаптирано лечение	3,54 ¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрение.

² средни данни, показани за удобство, проведен окончателен анализ с теста на van Elteren.

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

Въпреки че терапевтичният ефект е бил показан в общата проучвана популация, данните подсказват, че по-изразен терапевтичен ефект спрямо плацебо е бил наблюдаван в подгрупата пациенти с умерено тежка деменция свързана с болестта на Parkinson. Подобен, по-изразен терапевтичен ефект е бил наблюдаван при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	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 $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	1,0$\pm$9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6$\pm$7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Разлика при адаптирано лечение	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Пациенти с умерено тежка деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	2,6$\pm$9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9$\pm$7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Разлика при адаптирано лечение	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрение.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Ривастигмин се абсорбира бързо и пълно. Пиковите плазмени концентрации се постигат приблизително за 1 час. Като следствие от взаимодействие на лекарството с неговите таргетни ензими повишаването на бионаличността е около 1,5-кратно по-високо от очакваното при повишаване на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36 % $\pm$ 13 %. Прилагането на ривастигмин с храна забавя абсорбцията (t_{max}) с около 90 минути и понижава C_{max} , а повишава AUC с приблизително 30 %.

Разпределение:

Ривастигмин се свързва с плазмените протеини в приблизително 40 %. Лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има предполагаем обем на разпределение в диапазона 1,8 – 2,7 l/kg.

Метаболизъм:

Ривастигмин се метаболизира бързо и в голяма степен (плазмен полуживот приблизително 1 час), главно посредством холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10 %). Въз основа на доказателства, получени от *in vitro* проучвания и проучвания при животни, главните цитохром P450 ензими са в малка степен ангажирани в метаболизма на ривастигмин. Общият плазмен клирънс на ривастигмин е бил приблизително 130 l/h след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/h след интравенозно приложена доза от 2,7 mg.

Екскреция:

Непроменен ривастигмин не се намира в урината; бъбречната екскреция на метаболити е главният път на елиминация. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин, бъбречната елиминация е била бърза и по същество пълна (>90 %) в рамките на 24 часа. По-малко от 1 % от приложената доза се екскретира с

фецеса. При пациентите с Alzheimer няма натрупване на ривастигмин или декарбамилирани метаболити.

Пациенти в старческа възраст:

Макар че бионаличността на ривастигмин е по-голяма при пациенти в старческа възраст, отколкото при млади здрави доброволци, изпитванията при пациенти с Alzheimer на възраст между 50 и 92 години не са показали промяна в бионаличността с възрастта.

Пациенти с чернодробно увреждане:

C_{max} на ривастигмин е била приблизително 60 % по-висока, а AUC на ривастигмин е била повече от двукратно по-висока при пациенти с леко до умерено тежко увреждане на черния дроб, в сравнение със здрави субекти.

Пациенти с бъбречно увреждане:

C_{max} и AUC на ривастигмин са били повече от двукратно по-високи при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави субекти; все пак не е имало промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при плъхове, мишки и кучета за токсичност при многократно прилагане са разкрили само ефекти, свързани с разширено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност по отношение на таргетни органи. По време на проучванията при животни не са били достигнати границите на безопасност при хора поради чувствителността на използваните животински модели.

По време на стандартен набор от тестове *in vitro* и *in vivo* е било установено, че ривастигмин не е мутагенен, с изключение на теста за хромозомни аберации, проведен на човешки лимфоцити от периферна кръв, в доза 140 пъти по-висока от максималната терапевтична доза. Микронуклеарният *in vivo* тест е бил негативен.

В проучвания с мишки и плъхове при максималната поносима доза не са били намерени доказателства за карциногенност, въпреки че експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била по-ниска от човешката. След нормализиране към телесната повърхност експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била приблизително еквивалентна на максималната препоръчвана доза при хора от 12 mg/дневно; все пак, при сравнение с максималната човешка доза, при животни е достигната приблизително 6-кратно по-висока.

При животни ривастигмин преминава плацентарната бариера и се екскретира в млякото. Проучвания с перорално приложение с бременни плъхове и зайци не са показали тератогенен потенциал от страна на ривастигмин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден

Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Мастило за отпечатване – черно S-1-17822/S-1-17823

Полирацц шеллак – 45%
Железен оксид, черен
Амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

- HDPE контейнер за таблетки с полипропиленова капачка, индукционно запечатана: 250 капсули
- 28, 56 или 112 капсули в прозрачни PVC/Alu блистери
- 50 x 1 капсули в PVC/Alu перфорирани блистери за единични дози

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

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

17/04/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогентаптарат (*rivastigmine hydrogen tartrate*), отговарящ на 3 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Капаче с телесен цвят с отпечатано "R" и тяло в същия цвят с отпечатано "3"

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция, дължаща се на болестта на Alzheimer. Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Parkinson.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и контролирано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменцията, свързана с болестта на Alzheimer или деменция, свързана с болестта на Parkinson. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие с актуалните ръководства. Лечението с ривастигмин трябва да бъде започнато само ако е наличен болногледач, който редовно да наблюдава приема на лекарството от пациента.

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти дневно, сутрин и вечер с храната. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Начална доза:

1,5 mg два пъти дневно.

Титриране на дозата:

Началната доза е 1,5 mg два пъти дневно. Ако дозата се понася добре, след минимум две седмици лечение може да бъде повишена до 3 mg два пъти дневно. Следващото повишаване до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти дневно трябва да се основава на добрата поносимост към настоящата доза и може да бъде обсъдено след поне двуседмичен интервал на дадено дозово ниво.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремна болка или загуба на апетит), намаляване на телесното тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, те може да се дължат на пропуснатата една или повече дози. Ако нежеланите реакции персистират, дневната доза трябва временно да се намали до предходната добре понасяна доза или терапията може да бъде прекратена.

Поддържаща доза:

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти дневно; за постигане на максимален терапевтичен ефект пациентът трябва да бъде поддържан на максималната добре толерирана доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти дневно.

Поддържащото лечение може да бъде продължено дотогава, докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната ефикасност на ривастигмин трябва да бъде преоценявана редовно, особено за пациенти, лекувани с дози по-ниски от 3 mg два пъти дневно. Ако след 3-месечно поддържащо лечение степента на влошаване на симптомите на деменция при пациента не се повлиява благоприятно, терапията трябва да бъде преустановена. Прекратяване на терапията трябва да се обмисли и ако не са налични доказателства за продължаващ терапевтичен ефект.

Индивидуалното повлияване на ривастигмин не може да бъде предсказано. Все пак, по-добър ефект от лечението е бил наблюдаван при пациенти с болест на Parkinson с умерена по тежест деменция. Аналогично, по-изразен ефект е бил наблюдаван при пациенти с болестта на Parkinson със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект не е проучван в плацебо-контролирани клинични изпитвания, с продължителност над 6 месеца.

Подновяване на терапия:

Ако лечението е прекратено за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с 1,5 mg два пъти дневно. Титрирането на дозата след това се провежда както е описано по-горе.

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради увеличената експозиция при тези популации, препоръките за дозиране и титриране на дозата съобразно индивидуалната поносимост трябва стриктно да се следват, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да получат повече нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не са провеждани проучвания (вж. точка 4.4).

Деца:

Ривастигмин не се препоръчва за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Употребата на този лекарствен продукт е противопоказана при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество, други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, използвани в състава,

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции като цяло се повишават при повишаване на дозата. Ако лечението се прекъсне за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с доза от 1,5 mg два пъти дневно, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

Титриране на дозата: Скоро след повишаване на дозата са наблюдавани нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с деменция, свързана с болестта на Alzheimer или влошаване на екстрапирамидни симптоми, главно тремор, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson). Те може да се повлияят от намаляване на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекратен (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария са дозозависими и може да настъпят най-вече при започване на терапията и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции се появяват по-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 пациенти с болест на Алцхаймер може да се понижи теллото. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, при тези пациенти са свързани със загуба на тегло. По време на лечението трябва да се следи телесното тегло на пациентите.

В случай на тежко повръщане, свързано с лечение с ривастигмин, се препоръчва подходящо адаптиране на дозата, както е описано в точка 4.2. Някои случаи на повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Такива събития изглежда се появяват главно след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

По време на употреба на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или проводни дефекти (сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок), трябва да се вземат предпазни мерки (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да повиши секрецията на стомашна киселина. По време на лечението на пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти, предразположени към такива заболявания е необходимо внимание.

Холинестеразните инхибитори трябва да се предписват предпазливо при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Холиномиметиците могат да индуцират или обострят обструкции на пикочните пътища и гърчове. При лечението на пациенти предразположени към тези заболявания е необходимо внимание.

Употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция свързана с болестта на Alzheimer или с болестта на Parkinson, други типове деменция или други видове нарушения на паметта (напр. възрастова когнитивна) не е проучвана и затова употребата му при тази популация пациенти не се препоръчва.

Подобно на останалите холиномиметици, ривастигмин може да влоши или индуцира екстрапирамидни симптоми. При пациенти с деменция свързана с болестта на Parkinson са наблюдавани влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, аномалии в походката) и повишаване на честотата или тежестта на тремора (вж. точка 4.8). Тези събития са довели до прекратяване на ривастигмин в някои случаи (напр. прекратяване поради тремор 1,7 % при ривастигмин спрямо 0 % за плацебо). За тези нежелани реакции се препоръчва клинично мониториране.

Специални популации

При пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Все пак, Rivastigmine Teva може да се прилага при тази пациентска популация като стриктното мониториране е задължително.

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

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като инхибитор на холинестеразата ривастигмин може да засили ефектите на мускулните релаксанти от сукцинихолинов тип по време на анестезия. При избор на анестетик се препоръчва повишено внимание. Ако е необходимо, трябва да се обсъди възможно адаптиране на дозата или временно спиране на лечението.

Предвид фармакодинамичните му ефекти ривастигмин не трябва да бъде прилаган едновременно с други холиномиметици и би могъл да интерферира с активността на антихолинергична терапия.

В изпитвания със здрави доброволци не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин. Удължаването на протромбиновото време от варфарин не се повлиява от прилагането на ривастигмин. След едновременното приложение на ривастигмин и дигоксин не са били наблюдавани неблагоприятни ефекти върху сърдечната проводимост.

Съобразно неговия метаболизъм метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че ривастигмин може да инхибира метирането от бутирилхолинестераза метаболизъм на други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за влиянието на ривастигмин върху бременни жени. При плъхове и зайци не са били наблюдавани ефекти върху фертилитета или ембриофеталното развитие с изключение на доза-свързаната майчина токсичност. В пери-постнатални проучвания при плъхове е било наблюдавано удължаване на гестационния период. Ривастигмин не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Alzheimer може постепенно да увреди уменията за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да предизвика замаяване и сънливост главно при започване на лечението или при повишаване на дозата. В резултат ривастигмин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Затова способността на пациентите с деменция на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или да работят със сложни машини трябва рутинно да бъде оценявана от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са стомашно-чревни, включително гадене (38 %) и повръщане (23 %), особено по време на титриране на дозата. В клинични изпитвания беше установено, че жените са по-податливи от мъжете на нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт и загуба на тегло.

При пациенти с деменция свързана с болестта на Alzheimer, лекувани с ривастигмин, са били документираны нежелани лекарствени реакции, описани в по-долу, в таблица 1.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са класифицирани по системо-органна класификация MedDRA и по честота. Честотата се определя като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1

Инфекции и инфестации	
Много редки	Пикочни инфекции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия

С неизвестна честота	Дехидратация
Психични нарушения	
Чести	Ажитираност
Чести	Обърканост
Чести	Тревожност
Нечести	Безсъние
Нечести	Депресия
Много редки	Халюцинации
С неизвестна честота	Агресивност, безпокойство
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замаяност
Чести	Главоболие
Чести	Сънливост
Чести	Тремор
Нечести	Синкоп
Редки	Гърчове
Много редки	Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Parkinson)
Сърдечни нарушения	
Редки	Ангина пекторис
Много редки	Сърдечна аритмия (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия)
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	
Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Много чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Редки	Стомашна и дуоденална язва
Много редки	Стомашно-чревни кръвоизливи
Много редки	Панкреатит
С неизвестна честота	Някои случаи на тежко повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени чернодробни функционални тестове
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Редки	Обрив
С неизвестна честота	Пруритус
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	
Чести	Отпадналост и астения
Чести	Физическо неразположение
Нечести	Припадъци
Изследвания	
Чести	Загуба на тегло

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

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	<i>Анорексия</i>
Чести	<i>Дехидратация</i>
Психични нарушения	
Чести	<i>Безсъние</i>
Чести	<i>Тревожност</i>
Чести	<i>Безпокойство</i>
С неизвестна честота	Агресивност
Нарушения на нервната система	
Много чести	<i>Тремор</i>
Чести	<i>Замаяност</i>
Чести	<i>Сънливост</i>
Чести	<i>Главоболие</i>
Чести	<i>Влошаване на болестта на Parkinson</i>
Чести	<i>Брадикинезия</i>

Чести	Дискинезия
Нечести	Дистония
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия
Нечести	Предсърдно мъждене
Нечести	Антриовентрикуларен блок
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Чести	Хиперсекреция на слюнчени жлези (хиперсаливация)
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	
Чести	Мускулна ригидност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Обща отпадналост и астения
Чести	Промени в походката

Таблица 3 описва броя и процента на пациентите от специфично 24-седмично клинично изпитване, проведено при пациенти с деменция свързана с болестта на Parkinson, лекувани с ривастигмин, които са били с предварително дефинирани нежелани реакции, които могат да отразяват влошаването на паркинсоновите симптоми

Таблица 3

Предварително определени нежелани реакции, които отразяват влошаване на паркинсоновите симптоми при пациенти с деменция свързана с болестта на Parkinson	Rivastigmine n (%)	Плацебо n (%)
Общ брой проучвани пациенти	362 (100)	179 (100)

Общ брой пациенти с предварително дефинирани НР	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор	37 (10,2)	7 (3,9)
Падане	21 (5,8)	11 (6,1)
Влошаване на болестта на Parkinson	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
Двигателни нарушения	1 (0,3)	0
Брадикинезия	9 (2,5)	3 (1,7)
Дистония	3 (0,8)	1 (0,6)
Абнормна походка	5 (1,4)	0
Мускулна ригидност	1 (0,3)	0
Нарушение на баланса	3 (0,8)	2 (1,1)
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	0
Ригор	1 (0,3)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0

4.9 Предозиране

Симптоми:

Повечето случаи на инцидентно предозиране не са били свързани с никакви клинични прояви и почти всички засегнати пациенти са продължили лечението с ривастигмин. Където са се появили симптоми, те са включвали гадене, повръщане и диария, хипертония или халюцинации. Поради известния ваготоничен ефект на холинестеразните инхибитори по отношение на сърдечната честота може да се появят брадикардия и/или синкоп. При един случай е имало поглъщане на 46 mg; след консервативно лечение пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа.

Лечение:

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и период на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, в случай на безсимптомно предозиране се препоръчва да не се прилага следваща доза ривастигмин за следващите 24 часа. Ако предозирането е придружено от тежко гадене и повръщане, трябва да се има предвид употребата на антиеметици. При необходимост трябва да се приложи симптоматично лечение за другите нежелани реакции.

При тежко предозиране трябва да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозно приложен атропинов сулфат, с последващи дози определени въз основа на клиничното повлияване. Употребата на скополамин като антидот не се препоръчва.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихолинестерази, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е ацетил- и бутирилхолинестеразен инхибитор от карбаматен тип, за който се счита че благоприятства холинергичната невротрансмисия чрез забавяне на разпадането на ацетилхолина, освободен от функционално интактни холинергични неврони. По този начин ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медиацията когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Alzheimer и болестта на Parkinson.

Ривастигмин взаимодейства с таргетните си ензими чрез формиране на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже перорална доза от 3 mg понижава ацетилхолинестеразната (AChE) активност в цереброспиналната течност (CSF) с приблизително 40 % в рамките на първия 1,5 час след приложението. Активността на ензима се възстановява до изходните нива около 9 часа след достигане на максимален инхибиторен ефект. При пациенти с болестта на Alzheimer инхибирането на AChE в CSF от ривастигмин е била дозо-зависима в дози до 6 mg два пъти дневно - най-високата изпитвана доза. Инхибицията на бутирилхолинестеразната активност в CSF на 14 пациенти с Alzheimer, лекувани с ривастигмин е била подобна на AChE.

Клинични изпитвания при деменция свързана с болестта на Alzheimer

Ефикасността на ривастигмин е била установена чрез употребата на три независими, специфични за сферата показателя за оценка, които са били оценявани периодично по време на 6-месечен период на лечение. Те включват ADAS-Cog (оценка на познавателните способности, основана на изпълнение), CIBIC-Plus (изчерпателна обща оценка на пациента от лекаря, като се включва и приносът на болногледача) и PDS (оценка на ежедневната активност от страна на човека, който се грижи за пациента, включително лична хигиена, хранене, обличане, домашни задължения като пазаруване, запазване на способността за ориентиране спрямо заобикалящите го предмети, както и включване в дейности, свързани с финансите и др.)

Проучваните пациенти са имали MMSE (Mini-Mental State Examination) резултат от 10 до 24.

Резултатите за клинично свързани отговори събрани от две клинични изпитвания с гъвкави дози, различни от трите пилотни 26-седмични многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка деменция, свързана с болестта на Alzheimer, са представени в таблица 4 по-долу. Клинично свързаното подобрене в тези изпитвания беше определено *a priori* като подобрене с поне 4 пункта по ADAS-Cog, подобрене на CIBIC-Plus или поне 10 % подобрене на PDS.

Освен това, в същата таблица е представена специална дефиниция за повлияване. Вторичното определение на повлияване изисква подобрене от 4 пункта или повече на ADAS-Cog, липса на влошаване на CIBIC-Plus и отсъствие на влошаване на PDS. Средната актуална дневна доза за отговорили в групата с 6-12 mg, съответстващи на тази дефиниция, е била 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани за това показание са били разнообразни и директно сравняване на резултатите за различните терапевтични агенти няма да е валидно.

Таблица 4

	Пациенти с клинично значимо повлияване (%)			
	Intent to Treat		Last Observation Carried Forward	
Измерване на повлияването	Ривастигмин 6-12 mg N=473	Плацебо N=472	Ривастигмин 6-12 mg N=379	Плацебо N=444
ADAS-Cog: подобрене с поне 4 пункта	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрене	29***	18	32***	19
PDS: подобрене с поне 10%	26***	17	30***	18

Подобрение с поне 4 пункта на ADAS-Cog без влошаване на CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6
--	-----	---	------	---

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

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Parkinson

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Parkinson е била доказана в 24-седмично, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо контролирано основно изпитване и неговата 24-седмична отворена фаза на продължение. Пациентите, включени в това проучване, са имали MMSE резултат от 10 до 24. Ефикасността е била установена чрез употребата на две независими скали, които са били оценявани на равни интервали по време на 6-месечния период на лечение, както е показано по-долу на таблица 5: ADAS-Cog, мярка на познавателните способности, и общата мярка ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADCS-CGIC Ривастигмин	ADCS-CGIC Плацебо
ITT + RDO популация	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	2,1$\pm$8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Разлика при адаптирано лечение	2,88 ¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF популация	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средна изходна $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	2,5$\pm$8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Разлика при адаптирано лечение	3,54 ¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрение.

² средни данни, показани за удобство, проведен окончателен анализ с теста на van Elteren.

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

Въпреки че терапевтичният ефект е бил показан в общата проучвана популация, данните подсказват, че по-изразен терапевтичен ефект спрямо плацебо е бил наблюдаван в подгрупата пациенти с умерено тежка деменция свързана с болестта на Parkinson. Подобен по-изразен терапевтичен ефект е бил наблюдаван при пациентите със зрителни халюцинации (вж. таблица 6).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	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 $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1

Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	1,0$\pm$9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6$\pm$7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Разлика при адаптирано лечение	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Пациенти с умерено тежка деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	2,6$\pm$9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9$\pm$7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Разлика при адаптирано лечение	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,016 ¹	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна.

Положителната промяна показва подобрене.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Ривастигмин се абсорбира бързо и пълно. Пиковите плазмени концентрации се постигат приблизително за 1 час. Като следствие от взаимодействие на лекарството с неговите таргетни ензими повишаването на бионаличността е около 1,5 -кратно по-високо от очакваното при повишаване на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36 % $\pm$ 13 %. Прилагането на ривастигмин с храна забавя абсорбцията (t_{max}) с около 90 минути и понижава C_{max} , а повишава AUC с приблизително 30 %.

Разпределение:

Ривастигмин се свързва с плазмените протеини в приблизително 40 %. Лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има предполагаем обем на разпределение в диапазона 1,8 - 2,7 l/kg.

Метаболизъм:

Ривастигмин се метаболизира бързо и в голяма степен (плазмен полуживот приблизително 1 час) главно посредством холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10 %). Въз основа на доказателства получени от проучвания *in vitro* и при животни, главните цитохром P450 ензими са в малка степен ангажирани в метаболизма на ривастигмин. Общият плазмен клирънс на ривастигмин е бил приблизително 130 l/h след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/h след интравенозно приложена доза от 2,7 mg.

Екскреция:

Непроменен ривастигмин не се намира в урината; бъбречната екскреция на метаболити е главният път на елиминация. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин, бъбречната елиминация е била бърза и по същество пълна (>90 %) в рамките на 24 часа. По-малко от 1 % от приложената доза се екскретира с фекаса. При пациентите с Alzheimer няма натрупване на ривастигмин или декарбамилирани метаболити.

Пациенти в старческа възраст:

Макар че бионаличността на ривастигмин е по-голяма при пациенти в старческа възраст, отколкото при млади здрави доброволци, изпитванията при пациенти с Alzheimer на възраст между 50 и 92 години не са показали промяна в бионаличността с възрастта.

Пациенти с чернодробно увреждане:

$C_{\max}$ на ривастигмин е била приблизително 60 % по-висока, а AUC на ривастигмин е била повече от двукратно по-висока при пациенти с леко до умерено тежко увреждане на черния дроб, в сравнение със здрави субекти.

Пациенти с бъбречно увреждане:

$C_{\max}$ и AUC на ривастигмин са били повече от двукратно по-високи при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави субекти; все пак не е имало промени в $C_{\max}$ и AUC на ривастигмин при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при плъхове, мишки и кучета за токсичност при многократно прилагане разкрили само ефекти, свързани с разширено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност по отношение на таргетни органи. По време на проучвания при животни не са били достигнати границите на безопасност при хора поради чувствителността на използваните животински модели.

По време на стандартен набор от тестове *in vitro* и *in vivo* е било установено, че ривастигмин не е мутагенен, с изключение на теста за хромозомни аберации, проведени на човешки лимфоцити от периферна кръв, в доза 10^4 пъти по-висока от максималната терапевтична доза. Микронуклеарният *in vivo* тест е бил негативен.

В проучвания с мишки и плъхове при максималната поносима доза не са били намерени доказателства за карциногенност, въпреки че експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била по-ниска от човешката. След нормализиране към телесната повърхност експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била приблизително еквивалентна на максималната препоръчвана доза при хора от 12 mg/дневно; все пак, при сравнение с максималната човешка доза, при животни е достигната приблизително 6-кратно по-висока.

При животни ривастигмин преминава плацентарната бариера и се екскретира в млякото. Проучвания с перорално приложение с бременни плъхове и зайци не са показали тератогенен потенциал от страна на ривастигмин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден

Магнезиев стеарат

Капсула

Железен оксид, червен (E 172)

Железен оксид, жълт (E 172)

Титанов диоксид (E 171)

Желатин

Масило за отпечатване – черно S-1-17822/S-1-17823

Полирац шеллак – 45%

Железен оксид, черен

Амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

- HDPE контейнери за капсули с полипроиленова капачка, индукционно запечатана: 250 капсули
- 28, 56 или 112 капсули в прозрачни PVC/Alu блистери.
- 50 x 1 капсули в PVC/Alu перфорирани блистери за единични дози

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

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

17/04/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат (*rivastigmine hydrogen tartrate*), отговарящ на 4,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Оранжево капаче с отпечатано "R" и оранжево оцветено тяло с отпечатано "4.5".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция, дължаща се на болестта на Alzheimer. Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Parkinson.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и контролирано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменцията, свързана с болестта на Alzheimer или деменция, свързана с болестта на Parkinson. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие с актуалните ръководства. Лечението с ривастигмин трябва да бъде започнато само, ако е наличен болногледач, който редовно да съблюдава приема на лекарството от пациента.

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти дневно, сутрин и вечер с храната. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Начална доза:

1,5 mg два пъти дневно.

Титриране на дозата:

Началната доза е 1,5 mg два пъти дневно. Ако дозата се понася добре, след минимум две седмици лечение може да бъде повишена до 3 mg, два пъти дневно. Следващото повишаване до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти дневно трябва да се основава на добрата поносимост към настоящата доза и може да бъде обсъдено след поне двуседмичен интервал на дадено дозово ниво.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремна болка или загуба на апетит), намаляване на телесното тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, те може да се дължат на пропуснатата една или повече дози. Ако нежеланите реакции персистират, дневната доза трябва временно да се намали до предходната добре понасяна доза или терапията може да бъде прекратена.

Поддържаща доза:

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти дневно; за постигане на максимален терапевтичен ефект пациентът трябва да бъде поддържан на максималната добре толерирана доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти дневно.

Поддържащото лечение може да бъде продължено дотогава, докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната ефикасност на ривастигмин трябва да бъде преоценявана редовно, особено за пациенти, лекувани с дози, по-ниски от 3 mg два пъти дневно. Ако след 3-месечно поддържащо лечение степента на влошаване на симптомите на деменция при пациента не се повлиява благоприятно, терапията трябва да бъде преустановена. Прекратяване на терапията трябва да се обмисли и ако не са налични доказателства за продължаващ терапевтичен ефект.

Индивидуалното повлияване от ривастигмин не може да бъде предсказано. Все пак, по-добър ефект от лечението е бил наблюдаван при пациенти с болест на Parkinson с умерена по тежест деменция. Аналогично, по-изразен ефект е бил наблюдаван при пациенти с болестта на Parkinson със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект не е проучван в плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност над 6 месеца.

Подновяване на терапия:

Ако лечението е прекратено за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с 1,5 mg два пъти дневно. Титрирането на дозата след това се провежда както е описано по-горе.

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради увеличената експозиция при тези популации, препоръките за дозиране и титриране на дозата съобразно индивидуалната поносимост трябва стриктно да се следват, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да получат повече нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не са провеждани проучвания (вж. точка 4.4).

Деца:

Ривастигмин не се препоръчва за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Употребата на този лекарствен продукт е противопоказана при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество, други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, използвани в състава,

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции като цяло се повишават при повишаване на дозата. Ако лечението се прекъсне за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с доза от 1,5 mg два пъти дневно, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

Титриране на дозата: Скоро след повишаване на дозата са наблюдавани нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с деменция, свързана с болестта на Alzheimer или влошаване на екстрапирамидни симптоми, главно тремор, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson). Те могат да се повлияят от намаляване на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекратен (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария са дозозависими и може да настъпят най-вече при започване на терапията и/или повишаване на дозата. Тези нежелани реакции се появяват по-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 последици.

При пациенти с болест на Алцхаймер може да се понижи теллото. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, при тези пациенти са свързани със загуба на тегло. По време на лечението трябва да се следи телесното тегло на пациентите.

В случай на тежко повръщане, свързано с лечение с ривастигмин, се препоръчва подходящо адаптиране на дозата, както е описано в точка 4.2. Някои случаи на повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Такива събития изглежда се появяват главно след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

По време на употреба на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или проводни дефекти (сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок) трябва да се вземат предпазни мерки (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да повиши секрецията на стомашна киселина. По време на лечението на пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти, предразположени към такива заболявания е необходимо внимание.

Холинестеразните инхибитори трябва да се предписват предпазливо при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Холиномиметиците могат да индуцират или обострят обструкции на пикочните пътища и гърчове. При лечението на пациенти, предразположени към тези заболявания, е необходимо внимание.

Употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция, свързана с болестта на Alzheimer или с болестта на Parkinson, други типове деменция или други видове нарушения на паметта (напр. възрастова когнитивна), не е проучвана и затова не се препоръчва при тази популация пациенти.

Подобно на останалите холиномиметици, ривастигмин може да влоши или индуцира екстрапирамидни симптоми. При пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, са наблюдавани влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, аномалии в походката) и повишаване на честотата или тежестта на тремора (вж. точка 4.8). Тези събития са довели до прекратяване на ривастигмин в някои случаи (напр. прекратяване поради тремор 1,7 % при ривастигмин спрямо 0 % за плацебо). За тези нежелани реакции се препоръчва клинично мониториране.

Специални популации

При пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Все пак, Rivastigmine Teva може да се прилага при тази пациентска популация като стриктното мониториране е задължително.

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.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като инхибитор на холинестеразата ривастигмин може да засили ефектите на мускулните релаксанти от сукцинихолинов тип по време на анестезия. При избор на анестетик се препоръчва повишено внимание. Ако е необходимо, трябва да се обсъди възможно адаптиране на дозата или временно спиране на лечението.

Предвид фармакодинамичните му ефекти ривастигмин не трябва да бъде прилаган едновременно с други холиномиметици и би могъл да интерферира с активността на антихолинергична терапия.

В изпитвания със здрави доброволци не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин. Удължаването на протромбиновото време от варфарин не се повлиява от прилагането на ривастигмин. След едновременното приложение на ривастигмин и дигоксин не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху сърдечната проводимост.

Съобразно неговия метаболизъм метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че ривастигмин може да инхибира метирането от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за влиянието на ривастигмин върху бременни жени. При плъхове и зайци не са били наблюдавани ефекти върху фертилитета или ембриофеталното развитие, с изключение на доза-свързаната майчина токсичност. В пери-постнатални проучвания при плъхове е било наблюдавано удължаване на гестационния период. Ривастигмин не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Alzheimer може постепенно да увреди уменията за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да предизвика замаяване и сънливост главно при започване на лечението или при повишаване на дозата. В резултат ривастигмин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Затова способността на пациентите с деменция на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или да работят със сложни машини, трябва рутинно да бъде оценявана от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са стомашно-чревни, включително гадене (38 %) и повръщане (23 %), особено по време на титриране на дозата. В клинични изпитвания е било установено, че жените са по-податливи от мъжете на нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт и загуба на тегло.

При пациенти с деменция свързана с болестта на Alzheimer, лекувани с ривастигмин, са били документиран нежелани лекарствени реакции, описани в по-долу, в таблица 1.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са класифицирани по по системно-органна класификация MedDRA и по честота. Честотата се определя като е използвана следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/1\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1

Инфекции и инфестации	
Много редки	Пикочни инфекции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия
С неизвестна честота	Дехидратация

Психични нарушения	
Чести	Ажитираност
Чести	Обърканост
Нечести	Безсъние
Нечести	Депресия
Много редки	Халюцинации
С неизвестна честота	Агресивност, безпокойство
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замаяност
Чести	Главоболие
Чести	Сънливост
Чести	Тремор
Нечести	Синкоп
Редки	Гърчове
Много редки	Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Parkinson)
Сърдечни нарушения	
Редки	Ангина пекторис
Много редки	Сърдечна аритмия (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия)
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	
Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Много чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Редки	Стомашна и дуоденална язва
Много редки	Стомашно-чревни кръвоизливи
Много редки	Панкреатит
С неизвестна честота	Някои случаи на тежко повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени чернодробни функционални тестове

С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Редки	Обрив
С неизвестна честота	Пруритус
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	
Чести	Отпадналост и астения
Чести	Физическо неразположение
Нечести	Припадъци
Изследвания	
Чести	Загуба на тегло

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

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Анорексия
Чести	Дехидратация
Психиатрични нарушения	
Чести	Безсъние
Чести	Тревожност
Чести	Безпокойство
С неизвестна честота	Агресивност
Нарушения на нервната система	
Много чести	Тремор
Чести	Замаяност
Чести	Сънливост
Чести	Главоболие
Чести	Влошаване на болестта на Parkinson
Чести	Брадикинезия
Чести	Дискинезия
Нечести	Дистония
Сърдечни нарушения	

Чести	Брадикардия
Нечести	Предсърдно мъждене
Нечести	Антриовентрикуларен блок
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Чести	Хиперсекреция на слюнчени жлези (хиперсаливация)
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	
Чести	Мускулна ригидност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Обща отпадналост и астения
Чести	Промени в походката

Таблица 3 описва броя и процента на пациентите от специфично 24-седмично клинично изпитване, проведено при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, лекувани с ривастигмин, които са били с предварително дефинирани нежелани реакции, които могат да отразяват влошаването на паркинсоновите симптоми.

Таблица 3

Предварително определени нежелани реакции, които отразяват влошаване на паркинсоновите симптоми при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)
Общ брой проучвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общ брой пациенти с предварително дефинирани НР	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор	37 (10,2)	7 (3,9)

Падане	21 (5,8)	11 (6,1)
Влошаване на болестта на Parkinson	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
Двигателни нарушения	1 (0,3)	0
Брадикинезия	9 (2,5)	3 (1,7)
Дистония	3 (0,8)	1 (0,6)
Абнормна походка	5 (1,4)	0
Мускулна ригидност	1 (0,3)	0
Нарушение на баланса	3 (0,8)	2 (1,1)
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	0
Ригор	1 (0,3)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0

4.9 Предозиране

Симптоми:

Повечето случаи на инцидентно предозиране не са били свързани с никакви клинични прояви и почти всички засегнати пациенти са продължили лечението с ривастигмин. Където са се появили симптоми, те са включвали гадене, повръщане и диария, хипертония или халюцинации. Поради известния ваготоничен ефект на холинестеразните инхибитори по отношение на сърдечната честота може да се появят брадикардия и/или синкоп. При един случай е имало поглъщане на 46 mg; след консервативно лечение пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа.

Лечение:

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и период на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, в случай на безсимптомно предозиране се препоръчва да не се прилага следваща доза ривастигмин за следващите 24 часа. Ако предозирането е придружено от тежко гадене и повръщане, трябва да се има предвид употребата на антиеметици. При необходимост трябва да се приложи симптоматично лечение за другите нежелани реакции.

При тежко предозиране трябва да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозно приложен атропинов сулфан, с последващи дози определени въз основа на клиничното повлияване. Употребата на скополамин като антидот не се препоръчва.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихолинестерази, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е ацетил- и бутирилхолинестеразен инхибитор от карбаматен тип, за който се счита, че благоприятства холинергичната невротрансмисия чрез забавяне на разпадането на ацетилхолина, освободен от функционално интактни холинергични неврони. По този начин ривастигмин може да

има благоприятен ефект върху холинергично медиация когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Alzheimer и болестта на Parkinson.

Ривастигмин взаимодейства с таргетните си ензими чрез формиране на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже перорална доза от 3 mg понижава ацетилхолинестеразната (AChE) активност в цереброспиналната течност (CSF) с приблизително 40 % в рамките на първия 1,5 час след приложението. Активността на ензима се възстановява до изходните нива около 9 часа след достигане на максимален инхибиторен ефект. При пациенти с болестта на Alzheimer инхибицията на AChE в CSF от ривастигмин е била дозозависима в дози до 6 mg два пъти дневно - най-високата изпитвана доза. Инхибицията на бутирилхолинестеразната активност в CSF на 14 пациенти с Alzheimer, лекувани с ривастигмин е била подобна на AChE.

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Alzheimer

Ефикасността на ривастигмин е била установена чрез употребата на три независими, специфични за сферата показателя за оценка, които са били оценявани периодично по време на 6-месечен период на лечение. Те включват ADAS-Cog (оценка на познавателните способности, основана на изпълнение), CIBIC-Plus (изчерпателна обща оценка на пациента от лекаря, като се включва и приносът на болтогледача) и PDS (оценка на ежедневната активност от страна на човека, който се грижи за пациента, включително лична хигиена, хранене, обличане, домашни задължения като пазаруване, запазване на способността за ориентиране спрямо заобикалящите го предмети, както и включване в дейности, свързани с финансите и др.)

Проучваните пациенти са имали MMSE (Mini-Mental State Examination) резултат от 10 до 24.

Резултатите за клинично свързани отговори събрани от две клинични изпитвания с гъвкави дози, различни от трите пилотни 26-седмични многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка деменция, свързана с Alzheimer са представени в таблица 4 по-долу. Клинично свързаното подобрене в тези изпитвания беше определено *a priori* като подобрене с поне 4 пункта по ADAS-Cog, подобрене на CIBIC-Plus или поне 10 % подобрене на PDS.

Освен това в същата таблица е представена специална дефиниция за повлияване. Вторичното определение на повлияване изисква подобрене от 4 пункта или повече на ADAS-Cog, липса на влошаване на CIBIC-Plus и отсъствие на влошаване на PDS. Средната актуална дневна доза за отговорили в групата с 6 – 12 mg, съответстващи на тази дефиниция е била 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани за това показание са били разнообразни и директно сравняване на резултатите за различните терапевтични агенти няма да е валидно.

Таблица 4

	Пациенти с клинично значимо повлияване (%)			
	Intent to Treat		Last Observation Carried Forward	
Измерване на повлияването	Ривастигмин 6–12 mg N=473	Плацебо N=472	Ривастигмин 6–12 mg N=379	Плацебо N=444
ADAS-Cog: подобрене с поне 4 пункта	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрене	29***	18	32***	19
PDS: подобрене с поне 10%	26***	17	30***	18
Подобрене с поне 4 пункта на ADAS-Cog без влошаване на CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Parkinson

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Parkinson е била доказана в 24-седмично, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо контролирано основно изпитване и неговата 24-седмична отворена фаза на продължение. Пациентите, включени в това проучване, са имали MMSE резултат от 10 до 24. Ефикасността е била установена чрез употребата на две независими скали, които са били оценявани на равни интервали по време на 6-месечния период на лечение, както е показано по-долу на таблица 5: ADAS-Cog, мярка на познавателните способности, и общата мярка ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADCS-CGIC Ривастигмин	ADCS-CGIC Плацебо
ITT + RDO популация	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Разлика при адаптирано лечение	2,88 ¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF популация	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средна изходна $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Разлика при адаптирано лечение	3,54 ¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрение.

² средни данни, показани за удобство, проведен окончателен анализ с теста на van Elteren.

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

Въпреки че терапевтичният ефект е бил показан в общата проучвана популация, данните подсказват, че по-изразен терапевтичен ефект спрямо плацебо е бил наблюдаван в подгрупата пациенти с умерено тежка деменция свързана с болестта на Parkinson. Подобен по-изразен терапевтичен ефект е бил наблюдаван при пациентите със зрителни халюцинации (вж. таблица 6).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	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 $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Разлика при адаптирано лечение	4,27 ¹		2,09 ¹	

р-стойност плацебо	спрямо	0,002 ¹		0,015 ¹	
		Пациенти с умерено тежка деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация		(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно ± SD		32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Средна промяна на 24 седмици ± SD		2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Разлика при адаптирано лечение		4,73 ¹		2,14 ¹	
р-стойност плацебо	спрямо	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрение.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Ривастигмин се абсорбира бързо и пълно. Пиковите плазмени концентрации се постигат приблизително за 1 час. Като следствие от взаимодействие на лекарството с неговите таргетни ензими повишаването на бионаличността е около 1,5-кратно по-високо от очакваното при повишаване на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36 %±13 %.

Прилагането на ривастигмин с храна забавя абсорбцията (t_{max}) с около 90 минути и понижава C_{max} , а повишава AUC с приблизително 30 %.

Разпределение:

Ривастигмин се свързва с плазмените протеини в приблизително 40%. Лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има предполагаем обем на разпределение в диапазона 1,8 - 2,7 l/kg.

Метаболизъм:

Ривастигмин се метаболизира бързо и в голяма степен (плазмен полуживот приблизително 1 час) главно посредством холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10 %). Въз основа на доказателства, получени от проучвания *in vitro* и при животни, главните цитохром Р450 ензими са в малка степен ангажирани в метаболизма на ривастигмин. Общият плазмен клирънс на ривастигмин е бил приблизително 130 l/h след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/h след интравенозно приложена доза от 2,7 mg.

Екскреция:

Непроменен ривастигмин не се намира в урината; бъбречната екскреция на метаболити е главният път на елиминация. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин, бъбречната елиминация е била бърза и по същество пълна (>90 %) в рамките на 24 часа. По-малко от 1 % от приложената доза се екскретира с фекаса. При пациентите с Alzheimer няма натрупване на ривастигмин или декарбамилирани метаболити.

Пациенти в старческа възраст:

Макар че бионаличността на ривастигмин е по-голяма при пациенти в старческа възраст, отколкото при млади здрави доброволци, изпитванията при пациенти с Alzheimer на възраст между 50 и 92 години не са показали промяна в бионаличността с възрастта.

Пациенти с чернодробно увреждане:

$C_{\max}$ на ривастигмин е била приблизително 60 % по-висока, а AUC на ривастигмин е била повече от двукратно по-висока при пациенти с леко до умерено тежко увреждане на черния дроб, в сравнение със здрави субекти.

Пациенти с бъбречно увреждане:

$C_{\max}$ и AUC на ривастигмин са били повече от двукратно по-високи при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави субекти; все пак не е имало промени в $C_{\max}$ и AUC на ривастигмин при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при плъхове, мишки и кучета за токсичност при многократно прилагане разкрили само ефекти, свързани с разширено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност по отношение на таргетни органи. По време на проучванията при животни не са били достигнати границите на безопасност при хора поради чувствителността на използваните животински модели.

По време на стандартен набор от тестове *in vitro* и *in vivo* е било установено, че ривастигмин не е мутагенен, с изключение на теста за хромозомни аберации, проведен на човешки лимфоцити от периферна кръв, в доза 10^4 пъти по-висока от максималната терапевтична доза. Микронуклеарният *in vivo* тест е бил негативен.

В проучвания с мишки и плъхове, при максималната поносима доза не са били намерени доказателства за карциногенност, въпреки че експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била по-ниска от човешката. След нормализирани към телесната повърхност експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била приблизително еквивалентна на максималната препоръчвана доза при хора от 12 mg/дневно; все пак, при сравнение с максималната човешка доза, при животни е достигната приблизително 6-кратно по-висока.

При животни ривастигмин преминава плацентарната бариера и се екскретира в млякото. Проучвания с перорално приложение с бременни плъхове и зайци не са показали тератогенен потенциал от страна на ривастигмин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден

Магнезиев стеарат

Капсула

Железен оксид, червен (E 172)

Железен оксид, жълт (E 172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Мастило за отпечатване – черно S-1-17822/S-1-17823

Полирац шеллак – 45% в етанол

Железен оксид, черен

Амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

- HDPE контейнери за капсули с полипропиленова капачка, индукционно запечатана: 250 капсули
- 28, 56 или 112 капсули в прозрачни PVC/Alu блистери.
- 50 x 1 капсули в PVC/Alu перфорирани блистери за единични дози

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

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

17/04/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогентаптарат (*rivastigmine hydrogen tartrate*) отговарящ на 6 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Оранжево капаче с отпечатано "R" и тяло с телесен цвят с отпечатано "6".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция, дължаща се на болестта на Alzheimer. Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Parkinson.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение: Лечението трябва да бъде започнато и контролирано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменцията, свързана с болестта на Alzheimer или деменция, свързана с болестта на Parkinson. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие с актуалните ръководства. Лечението с ривастигмин трябва да бъде започнато само ако е наличен болногледач, който редовно да наблюдава приема на лекарството от пациента.

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти дневно, сутрин и вечер с храната. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Начална доза:

1,5mg два пъти дневно.

Титриране на дозата:

Началната доза е 1,5 mg два пъти дневно. Ако дозата се понася добре, след минимум две седмици лечение може да бъде повишена до 3 mg два пъти дневно. Следващото повишаване до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти дневно, трябва да се основава на добра поносимост към настоящата доза и може да бъде обсъдено след поне двуседмичен интервал на дадено дозово ниво.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремна болка или загуба на апетит), намаляване на телесното тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, те може да се дължат на пропуснатата една или повече дози. Ако нежеланите реакции персистират, дневната доза трябва временно да се намали до предходната добре понасяна доза или терапията може да бъде прекратена.

Поддържаща доза:

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти дневно; за постигане на максимален терапевтичен ефект пациентът трябва да бъде поддържан на максималната добре толерирана доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти дневно.

Поддържащото лечение може да бъде продължено дотогава, докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната ефикасност на ривастигмин трябва да бъде преоценявана редовно, особено за пациенти, лекувани с дози по-ниски от 3 mg два пъти дневно. Ако след 3-месечно поддържащо лечение степента на влошаване на симптомите на деменция при пациента не се повлиява благоприятно, терапията трябва да бъде преустановена. Прекратяване на терапията трябва да се обмисли и ако не са налични доказателства за продължаващ терапевтичен ефект.

Индивидуалното повлияване от ривастигмин не може да бъде предсказано. Все пак, по-добър ефект от лечението е бил наблюдаван при пациенти с болест на Parkinson с умерена по тежест деменция. Аналогично, по-изразен ефект е бил наблюдаван при пациенти с болестта на Parkinson със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект не е проучван в плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност над 6 месеца.

Повдновяване на терапия:

Ако лечението е прекратено за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с 1,5 mg два пъти дневно. Титрирането на дозата след това се провежда както е описано по-горе.

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради увеличената експозиция при тези популации, препоръките за дозиране и титриране на дозата съобразно индивидуалната поносимост трябва стриктно да се следват, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не са провеждани проучвания (вж. точка 4.4).

Деца:

Ривастигмин не се препоръчва за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Употребата на този лекарствен продукт е противопоказана при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество, други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, използвани в състава.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции като цяло се повишават при повишаване на дозата. Ако лечението се прекъсне за повече от няколко дни, то трябва да бъде подновено с доза от 1,5 mg два пъти дневно, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

Титриране на дозата: Скоро след повишаване на дозата са наблюдавани нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с деменция, свързана с болестта на Alzheimer или влошаване на екстрапирамидни симптоми, главно тремор, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson). Те могат да се повлияят от намаляване на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекратен (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария са дозозависими и може да настъпят най-вече при започване на терапията и/или повишаване на дозата. Тези нежелани реакции се появяват по-често при жени. Пациенти с болестта на Alzheimer могат да отслабнат. 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, при тези пациенти са свързани със загуба на тегло. По време на лечението трябва да се следи телесното тегло на пациентите.

В случай на тежко повръщане, свързано с лечение с ривастигмин, се препоръчва подходящо адаптиране на дозата, както е описано в точка 4.2. Някои случаи на повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Такива събития изглежда се появяват главно след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

По време на употреба на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или проводни дефекти (сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок) трябва да се вземат предпазни мерки (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да повиши секрецията на стомашна киселина. По време на лечението на пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти, предразположени към такива заболявания е необходимо внимание.

Холинестеразните инхибитори трябва да се предписват предпазливо при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Холиномиметиците могат да индуцират или обострят обструкции на пикочните пътища и гърчове. При лечението на пациенти, предразположени към тези заболявания, е необходимо внимание.

Употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция свързана с болестта на Alzheimer или с болестта на Parkinson, други типове деменция или други видове нарушения на паметта (напр. възрастова когнитивна), не е проучвана и затова употребата му при такива пациенти не се препоръчва.

Подобно на останалите холиномиметици, ривастигмин може да влоши или индуцира екстрапирамидни симптоми. При пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, са наблюдавани влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, аномалии в походката) и повишаване на честотата или тежестта на тремора (вж. точка 4.8). Тези събития са довели до прекратяване на ривастигмин в някои случаи (напр. прекратяване поради тремор 1,7 % при ривастигмин спрямо 0 % за плацебо). За тези нежелани реакции се препоръчва клинично мониториране.

Специални популации

При пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Все пак, Rivastigmine Teva може да се прилага при тази пациентска популация като стриктното мониториране е задължително.

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.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестеразен инхибитор ривастигмин може да засили ефектите на мускулните релаксанти от сукцинихолинов тип по време на анестезия. При избор на анестетик се препоръчва повишено внимание. Ако е необходимо, трябва да се обсъди възможно адаптиране на дозата или временно спиране на лечението.

Предвид фармакодинамичните му ефекти ривастигмин не трябва да бъде прилаган едновременно с други холиномиметични вещества и би могъл да интерферира с активността на антихолинергични продукти.

В изпитвания със здрави доброволци не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин. Удължаването на протромбиновото време, индуцирано от варфарин не се повлиява от прилагането на ривастигмин. След едновременното приложение на ривастигмин и дигоксин не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху сърдечната проводимост.

Съобразно неговия метаболизъм метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че ривастигмин може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за влиянието на ривастигмин върху бременни жени. При плъхове и зайци не са били наблюдавани ефекти върху фертилитета или ембриофеталното развитие, с изключение на доза-свързаната майчина токсичност. В пери-постнатални проучвания при плъхове, е било наблюдавано удължаване на гестационния период. Ривастигмин не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Alzheimer може постепенно да увреди уменията за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да предизвика замаяване и сънливост, главно при започване на лечението или при повишаване на дозата. В резултат ривастигмин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Затова способността на пациентите с деменция на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или да работят със сложни машини, трябва рутинно да бъде оценявана от лекуващия лекар.

4.9 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са стомашно-чревни, включително гадене (38 %) и повръщане (23 %), особено по време на титриране на дозата. В клинични изпитвания е било установено, че жените са по-податливи от мъжете на нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт и загуба на тегло.

При пациенти с деменция свързана с болестта на Alzheimer, лекувани с ривастигмин, са били документирани нежелани лекарствени реакции, описани в по-долу, в таблица 1.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са класифицирани по по-системо-органна класификация MedDRA и по честота. Честотата се определя като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1

Инфекции и инфестации	
Много редки	Пикочни инфекции
Нарушения на метаболизма	

храненето	
Много чести	Анорексия
С неизвестна честота	Дехидратация
Психични нарушения	
Чести	Ажитираност
Чести	Обърканост
Чести	Тревожност
Нечести	Безсъние
Нечести	Депресия
Много редки	Халюцинации
С неизвестна честота	Агресивност, безпокойство
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замаяност
Чести	Главоболие
Чести	Сънливост
Чести	Тремор
Нечести	Синкоп
Редки	Гърчове
Много редки	Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Parkinson)
Сърдечни нарушения	
Редки	Ангина пекторис
Много редки	Сърдечна аритмия (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия)
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	
Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Много чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Редки	Стомашна и дуоденална язва
Много редки	Стомашно-чревни кръвоизливи

Много редки	Панкреатит
С неизвестна честота	Някои случаи на тежко повръщане са били свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени чернодробни функционални тестове
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Редки	Обрив
С неизвестна честота	Пруритус
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	
Чести	Отпадналост и астения
Чести	Физическо неразположение
Нечести	Припадъци
Изследвания	
Чести	Загуба на тегло

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

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Анорексия
Чести	Дехидратация
Психиатрични нарушения	
Чести	Безсъние
Чести	Тревожност
Чести	Безпокойство
С неизвестна честота	Агресивност
Нарушения на нервната система	
Много чести	Тремор
Чести	Замаяност
Чести	Сънливост

Чести	Главоболие
Чести	Влошаване на болестта на Parkinson
Чести	Брадикинезия
Чести	Дискинезия
Нечести	Дистония
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия
Нечести	Предсърдно мъждене
Нечести	Антриовентрикуларен блок
С неизвестна честота	Синдром на болния синусов възел
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Много чести	Повръщане
Чести	Диария
Чести	Коремна болка и диспепсия
Чести	Хиперсекреция на слюнчени жлези (хиперсаливация)
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Хиперхидроза
Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	
Чести	Мускулна ригидност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Обща отпадналост и астения
Чести	Промени в походката

Таблица 3 описва броя и процента на пациентите от специфично 24-седмично клинично изпитване, проведено при пациенти с деменция, свързана с болестта на Parkinson, лекувани с ривастигмин, които са били с предварително дефинирани нежелани реакции, които могат да отразяват влошаването на паркинсоновите симптоми.

Таблица 3

Предварително определени нежелани реакции, които отразяват влошаване на паркинсоновите симптоми при пациенти	Ривастигмин n (%)	Плацебо n (%)

с деменция, свързана с болестта на Parkinson		
Общ брой проучвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общ брой пациенти с предварително дефинирани НР	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор	37 (10,2)	7 (3,9)
Падане	21 (5,8)	11 (6,1)
Влошаване на болестта на Parkinson	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
Двигателни нарушения	1 (0,3)	0
Брадикинезия	9 (2,5)	3 (1,7)
Дистония	3 (0,8)	1 (0,6)
Абнормна походка	5 (1,4)	0
Мускулна ригидност	1 (0,3)	0
Нарушение на баланса	3 (0,8)	2 (1,1)
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	0
Ригор	1 (0,3)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0

4.9 Предозиране

Симптоми:

Повечето случаи на инцидентно предозиране не са били свързани с никакви клинични прояви и почти всички засегнати пациенти са продължили лечението с ривастигмин. Където са се появили симптоми, те са включвали гадене, повръщане и диария, хипертония или халюцинации. Поради известния ваготоничен ефект на холинестеразните инхибитори по отношение на сърдечната честота, може да се появят също и брадикардия и/или синкоп. При един случай е имало поглъщане на 46 mg; след консервативно лечение пациентът се е възстановил напълно в рамките на 24 часа.

Лечение:

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и период на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, в случай на безсимптомно предозиране се препоръчва да не се прилага следваща доза ривастигмин за следващите 24 часа. Ако предозирането е придружено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При необходимост трябва да се приложи симптоматично лечение за другите нежелани реакции.

При тежко предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg атропинов сулфат интравенозно, с последващи дози, определени въз основа на клиничното повлияване. Употребата на скополамин като антидот не се препоръчва.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихолинестерази, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е ацетил- и бутирилхолинестеразен инхибитор от карбаматен тип, за който се счита, че благоприятства холинергичната невротрансмисия чрез забавяне на разпадането на ацетилхолина, освободен от функционално интактни холинергични неврони. По този начин ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Alzheimer и болестта на Parkinson.

Ривастигмин взаимодейства с таргетните си ензими чрез формиране на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже перорална доза от 3 mg понижава ацетилхолинестеразната (AChE) активност в цереброспиналната течност (CSF) с приблизително 40 % в рамките на първия 1,5 час след приложението. Активността на ензима се възстановява до изходните нива около 9 часа след достигане на максимален инхибиторен ефект. При пациенти с болестта на Alzheimer инхибирането на AChE в CSF от ривастигмин е било дозо-зависимо в дози до 6 mg два пъти дневно - най-високата изпитвана доза. Инхибирането на бутирилхолинестеразната активност в CSF на 14 пациенти с Alzheimer, лекувани с ривастигмин е било подобно на AChE.

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Alzheimer

Ефикасността на ривастигмин е била установена чрез употребата на три независими, специфични за сферата показателя за оценка, които са били оценявани периодично по време на 6-месечен период на лечение. Те включват ADAS-Cog (оценка на познавателните способности основана на изпълнение), CIBIC-Plus (изчерпателна обща оценка на пациента от лекаря, като се включва и приносът на болногледача) и PDS (оценка на ежедневната активност от страна на човека, който се грижи за пациента, включително лична хигиена, хранене, обличане, домашни задължения като пазаруване, запазване на способността за ориентиране спрямо заобикалящите го предмети, както и включване в дейности, свързани с финансите и др.)

Проучваните пациенти са имали MMSE (Mini-Mental State Examination) резултат от 10 до 24.

Резултатите за клинично значими отговори, събрани от две клинични изпитвания с гъвкави дози, различни от трите пилотни 26-седмични, многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка деменция, свързана с Alzheimer, са представени в таблица 4 по-долу. Клинично значимото подобрение в тези изпитвания е било определено *a priori* като подобрение с поне 4 пункта по ADAS-Cog, подобрение на CIBIC-Plus или поне 10% подобрение на PDS.

Освен това в същата таблица е представена специална дефиниция за повлияване. Вторичното определение на повлияване изисква подобрение от 4 пункта или повече на ADAS-Cog, липса на влошаване на CIBIC-Plus и отсъствие на влошаване на PDS. Средната актуална дневна доза за отговорили в групата с 6-12 mg, съответстващи на тази дефиниция, е била 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани за това показание, са били разнообразни и директно сравняване на резултатите за различните терапевтични агенти няма да е валидно.

Таблица 4

	Пациенти с клинично значимо повлияване (%)			
	Intent to Treat		Last Observation Carried Forward	
Измерване на повлияването	Ривастигмин 6-12 mg N=473	Плацебо N=472	Ривастигмин 6-12 mg N=379	Плацебо N=444

ADAS-Cog: подобрение с поне 4 пункта	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: подобрение	29***	18	32***	19
PDS: подобрение с поне 10%	26***	17	30***	18
Подобрение с поне 4 пункта на ADAS-Cog без влошаване на CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични изпитвания при деменция, свързана с болестта на Parkinson

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Parkinson, е била доказана в 24-седмично, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо контролирано основно изпитване и неговата 24-седмична отворена фаза на продължение. Пациентите, включени в това проучване, са имали MMSE (*Mini-Mental State Examination*) резултат от 10 до 24. Ефикасността е била установена чрез употребата на две независими скали, които са били оценявани на равни интервали по време на 6-месечния период на лечение, както е показано по-долу на таблица 5: ADAS-Cog, мярка на познавателните способности и общата мярка ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	ADAS-Cog Ривастигмин	ADAS-Cog Плацебо	ADCS-CGIC Ривастигмин	ADCS-CGIC Плацебо
ITT + RDO популация	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Разлика при адаптирано лечение	2,88¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001¹		0,007²	
ITT - LOCF популация	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средна изходна ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Средна промяна на 24 седмици ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Разлика при адаптирано лечение	3,54¹		n/a	
р-стойност спрямо плацебо	<0,001¹		<0,001²	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрение.

² средни данни, показани за удобство, проведен окончателен анализ с теста на van Elteren.

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

Въпреки че терапевтичният ефект е бил показан в общата проучвана популация, данните подсказват, че по-изразен терапевтичен ефект спрямо плацебо е бил наблюдаван в подгрупата пациенти с умерено тежка деменция, свързана с болестта на Parkinson. Подобен, по-изразен терапевтичен ефект е бил наблюдаван при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Parkinson	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 $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Разлика при адаптирано лечение	4,27 ¹		2,09 ¹	
р-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Пациенти с умерено тежка деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Средна промяна на 24 седмици $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Разлика при адаптирано лечение	4,73 ¹		2,14 ¹	
р-стойност спрямо плацебо	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ основано на ANCOVA с терапия и страна, като фактори и изходна ADAS-Cog като ковариантна. Положителната промяна показва подобрение.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Ривастигмин се абсорбира бързо и пълно. Пиковите плазмени концентрации се постигат приблизително за 1 час. Като следствие от взаимодействие на лекарството с неговите таргетни ензими повишаването на бионаличността е около 1,5-кратно по-високо от очакваното при повишаване на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36 % $\pm$ 13 %. Прилагането на ривастигмин с храна забавя абсорбцията (t_{max}) с около 90 минути и понижава C_{max} , а повишава AUC с приблизително 30 %.

Разпределение:

Ривастигмин се свързва с плазмените протеини в приблизително 40 %. Лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има предполагаем обем на разпределение в диапазона 1,8 - 2,7 l/kg.

Метаболизъм:

Ривастигмин се метаболизира бързо и в голяма степен (плазмен полуживот приблизително 1 час), главно посредством холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10 %). Въз основа на доказателства, получени от *in vitro* проучвания и проучвания при животни, главните цитохром P450 ензими са в малка степен ангажирани в метаболизма на ривастигмин. Общият плазмен клирънс на ривастигмин е бил приблизително 130 l/h след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/h след интравенозно приложена доза от 2,7 mg.

Екскреция:

Непроменен ривастигмин не се намира в урината; бъбречната екскреция на метаболити е главният път на елиминация. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин, бъбречната елиминация е била бърза и по същество пълна (>90 %) в рамките на 24 часа. По-малко от 1 % от приложената доза се екскретира с

фецеса. При пациентите с Alzheimer няма натрупване на ривастигмин или декарбамилирани метаболити.

Пациенти в старческа възраст:

Макар че бионаличността на ривастигмин е по-голяма при пациенти в старческа възраст отколкото при млади здрави доброволци, изпитванията при пациенти с Alzheimer на възраст между 50 и 92 години не са показали промяна в бионаличността с възрастта.

Пациенти с чернодробно увреждане:

C_{max} на ривастигмин е била приблизително 60 % по-висока, а AUC на ривастигмин е била повече от двукратно по-висока при пациенти с леко до умерено тежко увреждане на черния дроб, в сравнение със здрави субекти.

Пациенти с бъбречно увреждане:

C_{max} и AUC на ривастигмин са били повече от двукратно по-високи при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави субекти; все пак не е имало промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при плъхове, мишки и кучета за токсичност при многократно прилагане, са разкрили само ефекти, свързани с разширено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност по отношение на таргетни органи. По време на проучванията при животни не са били достигнати границите на безопасност при хора поради чувствителността на използваните животински модели.

По време на стандартен набор от тестове *in vitro* и *in vivo* е било установено, че ривастигмин не е мутагенен, с изключение на теста за хромозомни аберации, проведен на човешки лимфоцити от периферна кръв, в доза 140 пъти по-висока от максималната терапевтична доза. Микронуклеарният *in vivo* тест е бил негативен.

В проучвания с мишки и плъхове при максималната поносима доза не са били намерени доказателства за карциногенност, въпреки че експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била по-ниска от човешката. След нормализиране към телесната повърхност експозицията на ривастигмин и неговите метаболити е била приблизително еквивалентна на максималната препоръчана доза при хора от 12 mg/дневно; все пак, при сравнение с максималната човешка доза, при животни е достигната приблизително 6-кратно по-висока.

При животни ривастигмин преминава плацентарната бариера и се екскретира в млякото. Проучвания с перорално приложение с бременни плъхове и зайци не са показали тератогенен потенциал от страна на ривастигмин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден

Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Мастило за отпечатване – черно S-1-17822/S-1-17823

Полирац шеллак – 45%

Железен оксид черен
Амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

- HDPE контейнери за капсули с полипропиленова капачка, индукционно запечатана: 250 капсули
- 28, 56 или 112 капсули в прозрачни PVC/Alu блистери.
- 50 x 1 капсули в PVC/Alu перфорирани блистери за единични дози

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

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

17/04/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Унгария

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Унгария

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Великобритания

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Холандия

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Франция

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Чехия

Отпечатаната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1. на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

Периодични доклади за безопасност

Графикът на подаване на периодичните доклади за безопасност за Rivastigmine TEVA твърди капсули трябва да следва графика на подаване на периодичните доклади за безопасност на референтния лекарствен продукт.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия – Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, еквивалентен на 1,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Блистери
28 твърди капсули
50 x 1 твърди капсули
56 твърди капсули
112 твърди капсули

Бутилки
250 твърди капсули

5. НАЧИНА НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine Teva 1,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГИ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ

Самозалепващ се хартиен етикет – Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогентаграт, еквивалентен на 1,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия – Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, еквивалентен на 3 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Блистери
28 твърди капсули
50 x 1 твърди капсули
56 твърди капсули
112 твърди капсули

Бутилки
250 твърди капсули

5. НАЧИНА НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine Teva 3 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГИ

Неприложимо.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ

Самозалепващ се хартиен етикет – Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогентагтарат, еквивалентен на 3 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия – Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, еквивалентен на 4,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Блистери
28 твърди капсули
50 x 1 твърди капсули
56 твърди капсули
112 твърди капсули

Бутилки
250 твърди капсули

5. НАЧИНА НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine Teva 4,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГИ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ

Самозалепващ се хартиен етикет – Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогентагтарат, еквивалентен на 4,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия – Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, еквивалентен на 6 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Блистери
28 твърди капсули
50 x 1 твърди капсули
56 твърди капсули
112 твърди капсули

Бутилки
250 твърди капсули

5. НАЧИНА НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rivastigmine Teva 6 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГИ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ

Самозалепващ се хартиен етикет – Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули
Ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогентагтарат, еквивалентен на 6 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Да се поглъщат цели, без да се раздробяват или отварят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули

Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули

Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули

Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули

Ривастигмин (Rivastigmine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Rivastigmine Teva и за какво се използва
2. Преди да приемете Rivastigmine Teva
3. Как да приемате Rivastigmine Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rivastigmine Teva
6. Допълнителна информация.

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА RIVASTIGMINE TEVA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Активното вещество на Rivastigmine Teva е ривастигмин.

Ривастигмин принадлежи към група вещества наречени холинестеразни инхибитори.

Rivastigmine Teva се използва за лечение на нарушения на паметта при пациенти с деменция, свързана с болестта на Алцхаймер.

Използва се също така се използва за лечение на деменция при пациенти с болестта на Parkinson.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ RIVASTIGMINE TEVA

Преди да приемете Rivastigmine Teva, е важно да прочетете следващия раздел и да обсъдите възникналите въпроси с Вашия лекар.

НЕ приемайте Rivastigmine Teva

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към ривастигмин (активното вещество в Rivastigmine Teva) или към някоя от останалите съставки на Rivastigmine Teva изброени в точка 6 на тази листовка.
- Ако това се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар и не приемайте Rivastigmine Teva.

Обърнете специално внимание при употребата на Rivastigmine Teva

- ако имате или някога сте имали неправилен сърдечен ритъм..
- ако имате или някога сте имали активна язва на стомаха.
- ако имате или някога сте имали затруднения при уриниране.
- ако имате или някога сте имали гърчове.
- ако имате или някога сте имали астма или тежко дихателно заболяване.
- ако имате или някога сте имали увредена бъбречна функция.

- ако имате или някога сте имали увредена чернодробна функция.
- ако имате 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 наблюдава внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако не сте приемали Rivastigmine Teva в продължение на няколко дни, не приемайте следващата доза преди да сте разговаряли с Вашия лекар.

Употребата на Rivastigmine Teva при деца и юноши (под 18-годишна възраст) не се препоръчва.

Прием на други лекарства

Моля кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Rivastigmine Tev не трябва да се дава заедно с други лекарства, които имат подобни на Rivastigmine Tev ефекти. Rivastigmine Teva може да взаимодейства с антихолинергични лекарства (лекарства използвани за облекчаване на коремни болки или спазми, за лечение на болест на Паркинсон или за предотвратяване на болест на пътуването).

Ако ви предстои операция, докато приемате Rivastigmine Teva, моля кажете на Вашия лекар преди да Ви бъде дадена упойка, тъй като Rivastigmine Teva може да усилва ефектите на някои мускулни релаксанти по време на анестезия.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението с Rivastigmine Teva. За предпочитане е да се избягва употребата на Rivastigmine Teva по време на бременност, освен при категорична необходимост.

Вие не трябва да кърмите по време на лечението с Rivastigmine Teva.

Шофиране и работа с машини

Вашият лекар ще Ви каже дали Вашето заболяване позволява безопасно да шофирате и работите с машини. Rivastigmine Teva може да причини замаяност и сънливост, особено в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Ако се почувствате замаяни или сънливи, не шофирайте, не работете с машини и не извършвайте други дейности, които изискват Вашето внимание.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ RIVASTIGMINE TEVA

Винаги приемайте Rivastigmine Teva точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как да започнете лечението

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Rivastigmine Teva да приемете.

- Лечението обикновено започва с ниска доза.
- Вашият лекар постепенно ще повишава дозата в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- Най-високата доза, която трябва да се приема е 6,0 mg два пъти дневно.

Вашият лекар редовно ще проверява дали при Вас лекарството има желания ефект. Вашият лекар също така ще проследява и теглото Ви, докато приемате това лекарство.

Ако няколко дни не сте приемали Rivastigmine Teva, не приемайте следващата доза преди да сте говорили с Вашия лекар.

Прием на лекарството

- Кажете на човека, който се грижи за Вас, че приемате Rivastigmine Teva.
- За да имате полза от лекарството, трябва да го приемате всеки ден.
- Приемайте Rivastigmine Teva два пъти дневно, сутрин и вечер с храна.
- Поглъщайте капсулите цели с напитка.
- Не отваряйте и не смачквайте капсулите.

Ако сте приели по-голяма доза Rivastigmine Teva от необходимата

Ако случайно сте приели повече Rivastigmine Teva отколкото трябва, информирайте Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ. Някои хора, които случайно са поглъщали твърде много Rivastigmine Teva, са получавали повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане), диария, високо кръвно налягане и халюцинации. Освен това може да се появят забавена сърдечна честота и припадъци.

Ако сте пропуснали да приемете Rivastigmine Teva

Ако сте забравили да приемете дозата Rivastigmine Teva, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата е възможно по-често да имате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции постепенно изчезват след като организъмът привикне към лекарството.

Според честотата се определят като;

Много чести (засягат повече от 1 пациент на 10)

Чести (засягат 1 до 10 пациенти на 100)

Нечести (засягат 1 до 10 пациенти на 1 000)

Редки (засягат 1 до 10 пациенти на 10 000)

Много редки (засягат по-малко от 1 пациент на 10 000)

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

Много чести

- Чувство на замаяност
- Загуба на апетит
- Стомашни проблеми като повдигане (гадене) или позиви за поръщане (повръщане), диария

Чести:

- Тревожност
- Потене
- Главоболие
- Киселини
- Загуба на тегло
- Коремна болка
- Чувство на тревожност
- Чувство на умора или слабост

- Общо неразположение
- Треперене или обърканост

Нечести

- Депресия
- Нарушения на съня
- Припадане или внезапна загуба на съзнание
- Промени в чернодробната функция

Редки

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

Много редки

- Високо кръвно налягане
- Инфекция на пикочните пътища
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Проблеми със сърдечния ритъм, като ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Кървене от червата – изявяващо се като кръв в изпражненията или при повръщане
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията

С неизвестна честота

- 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

Пациенти с деменция и болест на Паркинсон

Пациентите с деменция свързана с болестта на Паркинсон, получават някои нежелани реакции много по-често, както и някои допълнителни нежелани реакции:

Много чести

- Треперене
- Тревожност
- Безпокойство
- Забавен сърдечен ритъм
- Нарушения на съня
- Прекомерно отделяне на слюнка и дехидратация
- Необичайно забавени движения или неконтролируеми движения
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията

Нечести

- Неправилен сърдечен ритъм и лош контрол на движенията

Други нежелани реакции наблюдавани при ривастигмин трансдермален пластир, които могат да

възникнат и при твърдите капсули:

Чести

- Висока температура
- Силна обърканост

Ако получите някоя от изброените нежелани реакции, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е възможно да се нуждаете от медицинска помощ.

При поява на някои от тези симптоми се консултирайте с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ RIVASTIGMINE TEVA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 30°C.

Не използвайте Rivastigmine Teva след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Rivastigmine Teva

Активното вещество е ривастигмин.

Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули съдържа 1,5 mg ривастигминов хидрогента́ртат.

Rivastigmine Teva 3,0 mg твърди капсули съдържа 3 mg ривастигминов хидрогента́ртат.

Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули съдържа 4,5 mg ривастигминов хидрогента́ртат.

Rivastigmine Teva 6,0 mg твърди капсули съдържа 6 mg ривастигминов хидрогента́ртат.

Другите съставки са:

Съдържание на капсулата – микрокристална целулоза, хипромелоза, силициев диоксид, колоиден, безводен, магнезиев стеарат.

Обвивка на капсулата – титанов диоксид (E171); желатин и мастило, използвано за отпечатване,

Черно S-1-17822/S-1-17823 (полиращ шеллак-45% в етанол, съдържащ железен оксид, черен,

N-бутилов алкохол, изопропилов алкохол, пропиленов алкохол и амониев хидроксид). В допълнение,

Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg и 6 mg твърди капсули съдържат железен оксид, червен (E172) и железен оксид, жълт (E 172).

Как изглежда Rivastigmine Teva и какво съдържа опаковката

- Rivastigmine Teva 1,5 mg твърди капсули: Бяло капаче с отпечатано “R” и бяло тяло с отпечатано “1.5”.
- Rivastigmine Teva 3 mg твърди капсули: Капаче с телесен цвят с отпечатано “R” и тяло в същия цвят с отпечатано “3”.
- Rivastigmine Teva 4,5 mg твърди капсули: Оранжево капаче с отпечатано “R” и оранжево оцветено тяло с отпечатано “4.5”.

- Rivastigmine Teva 6 mg твърди капсули: Оранжево капаче с отпечатано "R" и тяло с телесен цвят с отпечатано "6".

Rivastigmine Teva твърди капсули се предлагат в блистерни опаковки от 28, 56 и 112 капсули, перфорирани блистери, съдържащи 50 x 1 капсули, и бутилки, съдържащи 250 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Холандия

Производител

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Унгария

Или:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő
Táncsics Mihály út 82
Унгария

Или:

TEVA UK Ltd.
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Великобритания

Или:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Холандия

Или:

TEVA Santé
Rue Bellocier, 89100 Sens
Франция

Или:

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Чехия

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Norge

Teva Norway AB
Tlf: +47) 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Дата на последно одобрение на листовката:

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба