

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmin Teva 1,5 mg, tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini tartras, což odpovídá 1,5 mg rivastigminum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka s bílou vrchní částí s potiskem "R" a s bílou spodní částí s potiskem "1,5"

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatelská služba, který(á) bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Tobolky se polykají celé.

Úvodní dávka:

1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky:

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu), úbytek tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

Udržovací dávka:

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence.

Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby:

Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Poškození ledvin a jater:

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

Pacienti se závažným poškozením jater nebyli hodnoceni (viz bod 4.4).

Děti:

Podávání rivastigminu dětem se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, jiné deriváty karbamátu nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku;

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba Rivastigmin Teva zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu

mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušением léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7 % u skupiny s rivastigminem vs 0 % s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny

Pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Rivastigmin Teva je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Při výběru anestetika se doporučuje opatrnost. Pokud je nezbytné, lze uvažovat o úpravě dávkování nebo o dočasném ukončení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami a může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání rivastigminu během těhotenství. U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj kromě dávek působících toxicky i na matku. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38 %) a zvracení (23 %), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených rivastigminem.

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle četnosti. Frekvence četností jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie
Není známo	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	

Časté	Neklid
Časté	Zmatenost
Časté	Úzkost
Méně časté	Nespavost
Méně časté	Deprese
Velmi vzácné	Halucinace
Není známo	Agresivita, neklid
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Závratě
Časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost
Časté	Třes
Méně časté	Synkopa
Vzácné	Epileptické záchvaty
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
Srdeční poruchy	
Vzácné	Angina pectoris
Velmi vzácné	Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie)
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Velmi vzácné	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Velmi časté	Průjem
Velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Vzácné	Žaludeční a duodenální vředy
Velmi vzácné	Gastrointestinální krvácení
Velmi vzácné	Pankreatitida
Není známo	Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)

Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Zvýšení jaterních testů
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhydróza
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Pruritus
Celkové a poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava a astenie
Časté	Malátnost
Méně časté	Pády
Vyšetření	
Časté	Úbytek tělesné hmotnosti

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni rivastigminem.

Tabulka 2

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie
Časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Není známo	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes
Časté	Závratě
Časté	Somnolence
Časté	Bolest hlavy
Časté	Zhoršení Parkinsonovy choroby
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze

Méně časté	Dystonie
Srdeční poruchy	
Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nausea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspesie
Časté	Zvýšená sekrece slin
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhydróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Svalová rigidita
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Unava a astenie
Časté	Abnormální chůze

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24 týdenní klinické studie s rivastigminem u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

Tabulka 3

Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)

Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

4.9 Předávkování

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem. Pokud se příznaky vyskytly, jednalo se obvykle o nauzeu, zvracení a průjem, hypertenzi nebo halucinace. Vzhledem ke známému vagotonickému účinku inhibitorů cholinesterázy na srdeční rytmus se také může objevit bradykardie a/nebo synkopa. V jednom případě, kdy došlo k požití 46 mg, se pacient po konzervativní léčbě zcela zotavil během 24 hodin.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními

neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (hodnocení činnosti každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisejících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10 – 24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10 % zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4 bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6–12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

Tabulka 4

	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit		Započítané poslední pozorování	
Měřítka odpovědi	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10%	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na	10*	6	12**	6

ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS				
--	--	--	--	--

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

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10 – 24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabulka 5

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populace	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	2,88 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	,/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	3,54 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

1 Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

² Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

Tabulka 6

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
---	-----------------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------

	Pacienti s vizuálními halucinacemi		Pacienti bez vizuálních halucinací	
ITT + RDO populace	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Upravený léčebný rozdíl	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populace	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Upravený léčebný rozdíl	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36 % ± 13 %. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci (t_{max}) o 90 minut a snižuje C_{max} a zvyšuje AUC přibližně o 30 %.

Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40 %. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 - 2,7 l/kg.

Metabolismus

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolyzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10 %). Na základě důkazů z *in vitro* studií a studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání ¹⁴C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (> 90%) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Starší pacienti

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů se vážným poškozením funkce ledvin však nedošlo ke změnám $C_{\max}$ a AUC rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutageně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4 krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza

Hypromelosa

Koloïdní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Tobolka

Oxid titaničitý (E171)

Želatina

Potiskový inkoust – Black S-1-17822/S-1-17823

Šelak -45%

Černý oxid železitý

Roztok amoniaku 30%

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- HDPE lahvičky s polypropylénovým a hermetickým uzávěrem): 250 tobolek.
- 28, 56, nebo 112 tobolek v průhledné PVC/Alu blistrové folii.
- 50 x 1 jednodávkové balení v blistru - průhledná perforovaná PVC/Alu folie.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.4.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmin Teva 3,0 mg, tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini tartras, což odpovídá 3,0 mg rivastigminum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka s vrchní částí béžové barvy s potiskem "R" a s béžovou spodní částí s potiskem "3"

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatelská osoba, který(á) bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Tobolky se polykají celé.

Úvodní dávka

1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) úbytek tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

Udržovací dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby

Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Poškození ledvin a jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny (viz bod 4.4).

Děti

Podávání rivastigminu dětem se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, jiné deriváty karbamátu nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku;

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba rivastigminem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud

jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost. Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7 % u skupiny s rivastigminem vs 0 % s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny

Pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Rivastigmin Teva je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Při výběru anestetika se doporučuje opatrnost. Pokud je nezbytné, lze uvažovat o úpravě dávkování nebo o dočasném ukončení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami a může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového

času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání rivastigminu během těhotenství. U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj kromě dávek působících toxicky i na matku. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38 %) a zvracení (23 %), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených rivastigminem.

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle četnosti. Frekvence četností jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie
Není známo	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Neklid

Časté	Zmatenost
Časté	Úzkost
Méně časté	Nespavost
Méně časté	Deprese
Velmi vzácné	Halucinace
Není známo	Agresivita, neklid
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Závratě
Časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost
Časté	Třes
Méně časté	Synkopa
Vzácné	Epileptické záchvaty
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
Srdeční poruchy	
Vzácné	Angina pectoris
Velmi vzácné	Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie)
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Velmi vzácné	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Velmi časté	Průjem
Velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Vzácné	Žaludeční a duodenální vředy
Velmi vzácné	Gastrointestinální krvácení
Velmi vzácné	Pankreatitida
Není známo	Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	

Méně časté	Zvýšení jaterních testů
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Hyperhydróza
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava a astenie
Časté	Malátnost
Méně časté	Pády
Vyšetření	
Časté	Úbytek tělesné hmotnosti

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni rivastigminem.

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie
Časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Není známo	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes
Časté	Závratě
Časté	Somnolence
Časté	Bolest hlavy
Časté	Zhoršení Parkinsonovy choroby
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze
Méně časté	Dystonie
Srdeční poruchy	

Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nausea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspesie
Časté	Zvýšená sekrece slin
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhydróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Svalová rigidita
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava a astenie
Časté	Abnormální chůze

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24 týdenní klinické studie s rivastigminem u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

Tabulka 3

Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0

Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

4.9 Předávkování

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem. Pokud se příznaky vyskytly, jednalo se obvykle o nauzeu, zvracení a průjem, hypertenzi nebo halucinace. Vzhledem ke známému vagotonickému účinku inhibitorů cholinesterázy na srdeční rytmus se také může objevit bradykardie a/nebo synkopa. V jednom případě, kdy došlo k požití 46 mg, se pacient po konzervativní léčbě zcela zotavil během 24 hodin.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (hodnocení činnosti každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisejících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10 – 24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10 % zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6 – 12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

Tabulka 4

	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit		Započítané poslední pozorování	
Měřítka odpovědi	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10%	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10 – 24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabulka 5

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populace	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	2,88 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	3,54 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

1 Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

2 Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

Tabulka 6

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti s vizuálními halucinacemi		Pacienti bez vizuálních halucinací	
ITT + RDO populace	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)

Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Upravený léčebný rozdíl	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populace	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Upravený léčebný rozdíl	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

1 Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36 %±13 %. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci (t_{max}) o 90 minut a snižuje C_{max} a zvyšuje AUC přibližně o 30 %.

Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40 %. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Metabolismus

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolýzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10 %). Na základě důkazů z *in vitro* studií a studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání ¹⁴C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90 %) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Starší pacienti

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů se vážným poškozením funkce ledvin však nedošlo ke změnám $C_{\max}$ a AUC rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutageně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4 krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza

Hypromelosa

Koloïdní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Tobolka

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Šelak -45%

Černý oxid železitý

Roztok amoniaku 30%

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- HDPE lahvičky s polypropylénovým a hermetickým uzávěrem): 250 tobolek.
- 28, 56, nebo 112 tobolek v průhledné PVC/Alu blistrové folii.
- 50 x 1 jednodávkové balení v blistru - průhledná perforovaná PVC/Alu folie.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.4.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini tartras, což odpovídá 4,5 mg rivastigminum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka s vrchní částí oranžové barvy s potiskem "R" a s oranžovou spodní částí s potiskem "4 5"

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatelská osoba, který(á) bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Tobolky se polykají celé.

Úvodní dávka

1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) úbytek tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

Udržovací dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby

Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Poškození ledvin a jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny (viz bod 4.4).

Děti

Podávání rivastigminu dětem se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, jiné deriváty karbamátu nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku;

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba rivastigminem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7 % u skupiny s rivastigminem vs 0 % s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny

Pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Rivastigmin Teva je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Při výběru anestetika se doporučuje opatrnost. Pokud je nezbytné, lze uvažovat o úpravě dávkování nebo o dočasném ukončení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami a může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového

času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání rivastigminu během těhotenství. U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj kromě dávek působících toxicky i na matku. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38 %) a zvracení (23 %), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených Rivastigmin Teva.

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle četnosti. Frekvence četností jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie
Není známo	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	

Časté	Neklid
Časté	Zmatenost
Časté	Úzkost
Méně časté	Nespavost
Méně časté	Deprese
Velmi vzácné	Halucinace
Není známo	Agresivita, neklid
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Závratě
Časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost
Časté	Třes
Méně časté	Synkopa
Vzácné	Epileptické záchvaty
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
Srdeční poruchy	
Vzácné	Angina pectoris
Velmi vzácné	Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie)
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Velmi vzácné	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Velmi časté	Průjem
Velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Vzácné	Žaludeční a duodenální vředy
Velmi vzácné	Gastrointestinální krvácení
Velmi vzácné	Pankreatitida
Není známo	Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)

Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Zvýšení jaterních testů
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhydróza
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava a astenie
Časté	Malátnost
Méně časté	Pády
Vyšetření	
Časté	Úbytek tělesné hmotnosti

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni rivastigminem.

Tabulka 2

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie
Časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Není známo	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes
Časté	Závratě
Časté	Somnolence
Časté	Bolest hlavy
Časté	Zhoršení Parkinsonovy choroby
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze

Méně časté	Dystonie
Srdeční poruchy	
Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nausea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspesie
Časté	Zvýšená sekrece slin
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhydróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Svalová rigidita
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Unava a astenie
Časté	Abnormální chůze

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24 týdenní klinické studie s rivastigminem u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

Tabulka 3

Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)

Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

4.9 Předávkování

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem. Pokud se příznaky vyskytly, jednalo se obvykle o nauzeu, zvracení a průjem, hypertenzi nebo halucinace. Vzhledem ke známému vagotonickému účinku inhibitorů cholinesterázy na srdeční rytmus se také může objevit bradykardie a/nebo synkopa. V jednom případě, kdy došlo k požití 46 mg, se pacient po konzervativní léčbě zcela zotavil během 24 hodin.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními

neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (hodnocení činnosti každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisejících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10 – 24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10 % zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6 – 12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

Tabulka 4

	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit		Započítané poslední pozorování	
Měřítka odpovědi	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10%	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na	10*	6	12**	6

ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS				
--	--	--	--	--

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

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabulka 5

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populace	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	2,88 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	3,54 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

² Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

Tabulka 6

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
---	-----------------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------

	Pacienti s vizuálními halucinacemi		Pacienti bez vizuálních halucinací	
ITT + RDO populace	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Upravený léčebný rozdíl	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populace	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Upravený léčebný rozdíl	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36 %±13 %. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci (t_{max}) o 90 minut a snižuje C_{max} a zvyšuje AUC přibližně o 30 %.

Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40 %. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Metabolismus

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolyzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10 %). Na základě důkazů z *in vitro* studií a studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání ¹⁴C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90 %) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Starší pacienti

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů se vážným poškozením funkce ledvin však nedošlo ke změnám $C_{\max}$ a AUC rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutageně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4 krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza

Hypromelosa

Koloïdní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Tobolka

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Šelak -45%

Černý oxid železitý

Roztok amoniaku 30%

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- HDPE lahvičky s polypropylénovým a hermetickým uzávěrem: 250 tobolek.
- 28, 56, nebo 112 tobolek v průhledné PVC/Alu blistrové folii.
- 50 x 1 jednodávkové balení v blistru - průhledná perforovaná PVC/Alu folie.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.4.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury
<http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmin Teva 6,0 mg, tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini tartras, což odpovídá 6,0 mg rivastigminum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka s vrchní částí oranžové barvy s potiskem "R" a s béžovou spodní částí s potiskem "6"

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatelská osoba, která bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Tobolky se polykají celé.

Úvodní dávka

1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) úbytek tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

Udržovací dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby

Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Poškození ledvin a jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u těchto pacientů by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4. a 5.2).

U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny (viz bod 4.4).

Děti

Podávání rivastigminu dětem se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, jiné deriváty karbamátu nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku;

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než několik dnů, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba rivastigminem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud

jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7 % u skupiny s rivastigminem vs 0 % s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny

Pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Rivastigmin Teva je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Při výběru anestetika se doporučuje opatrnost. Pokud je nezbytné, lze uvažovat o úpravě dávkování nebo o dočasném ukončení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami a může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového

času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání rivastigminu během těhotenství. U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj kromě dávek působících toxicky i na matku. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38 %) a zvracení (23 %), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených rivastigminem.

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle četnosti. Frekvence četností jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie
Není známo	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Neklid

Časté	Zmatenost
Časté	Úzkost
Méně časté	Nespavost
Méně časté	Deprese
Velmi vzácné	Halucinace
Není známo	Agresivita, neklid
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Závratě
Časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost
Časté	Třes
Méně časté	Synkopa
Vzácné	Epileptické záchvaty
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
Srdeční poruchy	
Vzácné	Angina pectoris
Velmi vzácné	Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie)
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Velmi vzácné	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Velmi časté	Průjem
Velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Vzácné	Žaludeční a duodenální vředy
Velmi vzácné	Gastrointestinální krvácení
Velmi vzácné	Pankreatitida
Není známo	Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	

Méně časté	Zvýšení jaterních testů
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhydróza
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava a astenie
Časté	Malátnost
Méně časté	Pády
Vyšetření	
Časté	Úbytek tělesné hmotnosti

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni rivastigminem.

Tabulka 2

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie
Časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Není známo	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Velmi častý	Třes
Časté	Závratě
Časté	Somnolence
Časté	Bolest hlavy
Časté	Zhoršení Parkinsonovy choroby
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze
Méně časté	Dystonie

Srdeční poruchy	
Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nausea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspesie
Časté	Zvýšená sekrece slin
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhydróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Svalová rigidita
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava a astenie
Časté	Abnormální chůze

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24 týdenní klinické studie s rivastigminem u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

Tabulka 3

Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)

Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

4.9 Předávkování

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem. Pokud se příznaky vyskytly, jednalo se obvykle o nauzeu, zvracení a průjem, hypertenzi nebo halucinace. Vzhledem ke známému vagotonickému účinku inhibitorů cholinesterázy na srdeční rytmus se také může objevit bradykardie a/nebo synkopa. V jednom případě, kdy došlo k požití 46 mg, se pacient po konzervativní léčbě zcela zotavil během 24 hodin.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními

neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (hodnocení činnosti každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisejících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10 – 24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10 % zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6 – 12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

Tabulka 4

	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit		Započítané poslední pozorování	
Měřítka odpovědi	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10%	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na	10*	6	12**	6

ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS				
--	--	--	--	--

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

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10 – 24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabulka 5

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populace	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	2,88 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Upravený léčebný rozdíl	3,54 ¹		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

1 Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

2 Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

Tabulka 6

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
---	-----------------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------

	Pacienti s vizuálními halucinacemi		Pacienti bez vizuálních halucinací	
ITT + RDO populace	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Upravený léčebný rozdíl	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populace	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Upravený léčebný rozdíl	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-hodnota versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance., Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili, účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36 %±13 %. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci (t_{max}) o 90 minut a snižuje C_{max} a zvyšuje AUC přibližně o 30 %.

Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40 %. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Metabolismus

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolyzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10 %). Na základě důkazů z *in vitro* studií a studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání ¹⁴C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90 %) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Starší pacienti

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů se vážným poškozením funkce ledvin však nedošlo ke změnám $C_{\max}$ a AUC rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutageně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4 krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokryсталická celulóza

Hypromelosa

Koloïdní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Čištěná voda

Tobolka

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Potiskový inkoust – Black S-1-17822/S-1-17823

Šelak -45%
Černý oxid železitý
Roztok amoniaku 30%

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- HDPE lahvičky s polypropylénovým a hermetickým uzávěrem): 250 tobolek.
- 28, 56, nebo 112 tobolek v průhledné PVC/Alu blistrové folii.
- 50 x 1 jednodávkové balení v blistru - průhledná perforovaná PVC/Alu folie.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.4.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury
<http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 891007,
Sens,
Francie

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Česká republika

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

PSUR

Schéma předkládání PSUR musí být v souladu se schématem předkládání PSUR referenčního přípravku.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička – Rivastigmin Teva 1,5 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 1,5 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 1,5 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Blistry
28 tvrdých tobolek
50 x 1 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

Lahvičky
250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmin Teva 1.5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr – Rivastigmin Teva 1,5 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 1,5 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Samolepící štítek na lahvičce - Rivastigmin Teva 1,5 mg tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmin Teva 1,5 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 1,5 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička – Rivastigmin Teva 3 mg tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 3,0 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 3,0 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Blistry
28 tvrdých tobolek
50 x 1 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

Lahvičky
250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmin Teva 3,0 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr – Rivastigmin Teva 3 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 3,0 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**Samolepící štítek na lahvičce - Rivastigmin Teva 3 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 3,0 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 3,0 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička – Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 4,5 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Blistry
28 tvrdých tobolek
50 x 1 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

Lahvičky
250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmin Teva 4,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr – Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Samolepící štítek na lahvičce - Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 4,5 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA VELIKOST BALENÍ**

250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička – Rivastigmin Teva 6 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 6,0 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 6,0 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Blistry
28 tvrdých tobolek
50 x 1 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

Lahvičky
250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmin Teva 6,0 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr – Rivastigmin Teva 6 mg, tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivastigmin Teva 6,0 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Samolepící štítek na lahvičce - Rivastigmin Teva 6 mg, tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmin Teva 6,0 mg, tvrdé tobolky
Rivastigminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 6,0 mg rivastigminum ve formě rivastigmini tartras.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

250 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Rivastigmin Teva 1,5 mg, tvrdé tobolky

Rivastigmin Teva 3,0 mg, tvrdé tobolky

Rivastigmin Teva 4,5 mg, tvrdé tobolky

Rivastigmin Teva 6,0 mg, tvrdé tobolky

Rivastigminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Rivastigmin Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivastigmin Teva užívat
3. Jak se Rivastigmin Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rivastigmin Teva uchovávat
6. Další informace

1. CO JE RIVASTIGMIN TEVA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Léčivou látkou přípravku Rivastigmin Teva je rivastigmin.

Rivastigmin patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy.

Rivastigmin Teva je určen k léčbě poruch paměti u pacientů trpících Alzheimerovou nemocí. Je též možné tento přípravek užít k léčbě demence u pacientů s Parkinsonovou nemocí.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE RIVASTIGMIN TEVA UŽÍVAT

Neužívejte Rivastigmin Teva

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na rivastigmin (léčivou látku přípravku Rivastigmin Teva) nebo na kteroukoli další složku přípravku Rivastigmin Teva uvedenou v bodě 6 této příbalové informace.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Rivastigmin Teva neužívejte.

Zvláštní opatření při použití přípravku Rivastigmin Teva je zapotřebí

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nepravidelnou srdeční akci.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) obtíže při močení.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty.

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce ledvin
- - jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce jater.
- jestliže trpíte třesem
- jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost-
- jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin).
- -

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného, Váš lékař Vás může důkladněji monitorovat počas užívání rivastigminu

Jestliže jste neužil(a) přípravek Rivastigmin Teva po několik dnů, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

Rivastigmin Teva se nedoporučuje užívat u dětí a mladistvých (do 18 let).

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Rivastigmin Teva by neměl být užíván současně s dalšími léky s podobnými účinky. Přípravek Rivastigmin Teva může vzájemně působit s léky, které mají anticholinergní účinky (léky používané k uvolnění stahů nebo křečí žaludku, léky pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo pro předcházení nevolnosti při cestování).

Pokud během užívání přípravku Rivastigmin Teva musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte o tom lékaře ještě dříve, než Vám budou podána jakákoli anestetika, protože Rivastigmin Teva může během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů (myorelaxancia).

Těhotenství a kojení

Pokud v průběhu léčby otěhotníte, informujte o tom svého lékaře. Pokud to není nezbytně nutné, je vhodnější neužívat přípravek Rivastigmin Teva během těhotenství.

Během užívání přípravku Rivastigmin Teva byste neměla kojít.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Váš lékař Vás bude informovat o tom, zda Vám Vaše onemocnění dovoluje řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Rivastigmin Teva může vyvolat závratě a ospalost, a to zvláště na počátku léčby nebo při zvýšení dávky. Pokud pociťujete závratě nebo ospalost, neřídte, neobsluhujte žádné stroje a nevykonávejte žádné úkoly, které vyžadují Vaši pozornost.

3. JAK SE RIVASTIGMIN TEVA UŽÍVÁ

Vždy užívejte Rivastigmin Teva přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste něčím jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak se zahajuje léčba

Váš lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Rivastigmin Teva máte užívat.

- Léčba se obvykle zahajuje nízkou dávkou.
- V závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat, bude Váš lékař dávku pomalu zvyšovat.
- Nejvyšší doporučená dávka je 6,0 mg dvakrát denně.

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat, zda u Vás léčivý přípravek účinkuje. Po dobu užívání tohoto léčivého přípravku bude Váš lékař též sledovat Vaši váhu.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Rivastigmin Teva po několik dnů, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

Užívání léčivého přípravku

- Sdělte svému pečovateli/pečovatelce, že užíváte přípravek Rivastigmin Teva.
- Tento lék je nutné brát denně, aby účinkoval.
- Užívejte přípravek Rivastigmin Teva dvakrát denně (ráno a večer) spolu s jídlem.
- Tobolky se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.
- Tobolky neotevírejte ani nedrtěte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rivastigmin Teva, než jste měl(a)

Pokud náhodně užijete více přípravku Rivastigmin Teva, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařské ošetření. U některých osob, které náhodně užily větší množství přípravku Rivastigmin Teva, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Může se také objevit snížení frekvence srdečního rytmu a mdloby.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Rivastigmin Teva

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Rivastigmin Teva, počkejte a užijte až další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Rivastigmin Teva nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou vymizí, až si Vaše tělo na přípravek zvykne.

Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou stanoveny následně:

Velmi časté (týká se více než 1 pacienta z 10)

Časté (týká se 1 až 10 pacientů ze 100)

Méně časté (týká se 1 až 10 pacientů z 1 000)

Vzácné (týká se 1 až 10 pacientů z 10 000)

Velmi vzácné (týká se méně než 1 pacienta z 10 000)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit frekvenci nežádoucího účinku)

Velmi časté:

- Závrať
- Nechutenství
- Žaludeční potíže jako nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, průjem

• .

Časté

- Úzkost

- Pocení
- Bolest hlavy
- Pálení žáhy
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest žaludku
- Neklid
- Slabost, únava
- Celkový pocit indispozice
- Třes nebo pocity zmatenosti

Méně časté

- Deprese
- Poruchy spánku
- Mdloby nebo náhodné pády
- Změny jaterních funkcí

Vzácné

- Bolest na hrudi
- Vyrážka, svědění
- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Žaludeční a dvanáctníkové vředy

Velmi vzácné

- Vysoký krevní tlak
- Infekce močových cest
- Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
- Potíže se srdečním rytmem, jako zrychlení nebo zpomalení
- Krvácení do trávicí soustavy – projevuje se krví ve stolici nebo při zvracení
- Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností a zvracením
- Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů

Není známo

- Silné zvracení, které může vést k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)
- Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
- Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
- Agresivita, pocity neklidu
- Nepravidelný tlukot srdce

Pacienti trpící demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí

U těchto pacientů se některé nežádoucí účinky vyskytují ve větší míře. Vyskytují se u nich také některé další nežádoucí účinky:

Velmi časté

- Třes

Časté

- Úzkost
- Pocity neklidu

- Pomalý tlukot srdce
- Poruchy spánku
- Nadměrné slinění a pocit dehydratace
- Abnormálně pomalé nebo nekontrolovatelné pohyby
- Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů

Méně časté

- Nepravidelný srdeční rytmus a špatná kontrola pohybu

Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při používání rivastigminu transdermální náplasti a které se mohou též vyskytnout při užívání tvrdých tobolek:

Časté

- Horečka
- Silná zmatenost

Pokud se u vás kterýkoli z popsaných příznaků objeví, obraťte se na svého lékaře, protože je možné, že budete potřebovat lékařskou pomoc.

5. JAK RIVASTIGMIN TEVA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Rivastigmin Teva po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Rivastigmin Teva obsahuje

Léčivou látkou je rivastigmin.

Rivastigmin Teva 1,5 mg tvrdá tableta obsahuje 1,5 mg rivastigminum jako rivastigmini tartras.

Rivastigmin Teva 3,0 mg tvrdá tableta obsahuje 3,0 mg rivastigminum jako rivastigmini tartras.

Rivastigmin Teva 4,5 mg tvrdá tableta obsahuje 4,5 mg rivastigminum jako rivastigmini tartras.

Rivastigmin Teva 6,0 mg tvrdá tableta obsahuje 6,0 mg rivastigminum jako rivastigmini tartras.

Pomocné látky jsou:

Obsah tablety - mikrokrystickou celulosu, hypromelosu, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesiumstearát, inkoust.

Tableta - oxid titaničitý (E171), želatina a potiskový inkoust – Black S-1-17822/S-1-17823 (šelak -45% v ethanolu obsahující černý oxid železitý, butanol, isopropylalkohol, propylenglykol a roztok amoniaku 30%. Kromě toho, Rivastigmin Teva 3 mg, Rivastigmin Teva 4,5 mg a Rivastigmin Teva 6 mg obsahují červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak Rivastigmin Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdá tobolka

- Rivastigmin Teva 1,5 mg tvrdé tobolky: bílá vrchní část s potiskem “R” a bílá spodní část s potiskem “1,5”.
- Rivastigmin Teva 3,0 mg tvrdé tobolky: béžová vrchní část s potiskem “R” a béžová spodní část s potiskem “3”.
- Rivastigmin Teva 4,5 mg tvrdé tobolky: oranžová vrchní část s potiskem “R” a oranžová spodní část s potiskem “4,5”.
- Rivastigmin Teva 6,0 mg tvrdé tobolky: oranžová vrchní část s potiskem “R” a béžová spodní část s potiskem “6”.

Rivastigmin Teva tvrdé tobolky jsou baleny do blistrů, které jsou k dispozici ve velikostech balení 28, 56, a 112 tobolek, perforovaných blistrů (jednodávkové balení) obsahujících 50 x 1 tobolek a do lahvíček obsahujících 250 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Maďarsko

Nebo:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Maďarsko

Nebo:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Velká Británie

Nebo:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Nebo:

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 891007,
Sens,
Francie

Nebo:

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Česká republika

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +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 Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

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

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

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

España

Teva Genéricos Española, S.L.U
Tel: +(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.

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena:

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury
<http://www.ema.europa.eu/>