

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 1A Pharma 1,5 mg kõvakapslid
Rivastigmine 1A Pharma 3 mg kõvakapslid
Rivastigmine 1A Pharma 4,5 mg kõvakapslid
Rivastigmine 1A Pharma 6 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 1,5 mg rivastigmiinile.
Iga kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 3 mg rivastigmiinile.
Iga kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 4,5 mg rivastigmiinile.
Iga kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 6 mg rivastigmiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Beež kuni helekollane pulber kollase kaanekese ning kollase põhiosaga kapslis, mille põhiosale on punasega trükitud „RIV 1,5 mg“.

Beež kuni helekollane pulber oranži kaanekese ning oranži põhiosaga kapslis, mille põhiosale on punasega trükitud „RIV 3 mg“.

Beež kuni helekollane pulber punase kaanekese ning punase põhiosaga kapslis, mille põhiosale on valgega trükitud „RIV 4,5 mg“.

Beež kuni helekollane pulber punase kaanekese ning oranži põhiosaga kapslis, mille põhiosale on punasega trükitud „RIV 6 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri tõve tüüpi dementsuse sümptomaatiline ravi.
Idiopaatilise Parkinsoni tõvega patsientidel kerge kuni keskmise raskusega dementsuse sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on Alzheimeri tõve ning Parkinsoni tõvega seotud dementsuse diagnoosimise ja ravi kogemus. Haigus tuleb diagnoosida vastavalt kehtivatele ravijuhistele. Ravi rivastigmiiniga tuleks alustada vaid juhul, kui on olemas hooldaja, kes hakkab regulaarselt jälgima patsiendi ravimi võtmist.

Annustamine

Rivastigmiini manustatakse kaks korda päevas – hommiku- ja õhtusöögi ajal. Kapslid tuleb tervetena alla neelata.

Algannus

1,5 mg kaks korda päevas.

Annuse tiitrimine

Algannus on 1,5 mg kaks korda päevas. Kui vähemalt kahe nädalase ravi puhul on see annus olnud hästi talutav, võib annust suurendada 3 mg-ni kaks korda päevas. Ka edasine annuse suurendamine 4,5 mg ja seejärel 6 mg-ni kaks korda päevas peab põhinema eelnenud annuse heal taluvusel ning seda tuleks kaaluda siis, kui eelmist annust on võetud vähemalt kaks nädalat.

Kui Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsiendil tekivad kõrvaltoimed (nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või isukadu), kehakaalu langus või ekstrapüramidaalsümptomid (nt treemor) süvenemine, võivad need leevendada, kui üks või enam annust vahele jätta. Kui kõrvaltoimed püsivad, tuleb päevaannust ajutiselt vähendada kuni eelmise hästitalutud annuseni või tuleb ravi katkestada.

Säilitusannus

Efektiivne annus on 3 kuni 6 mg kaks korda päevas. Saavutamaks parimat ravitulemust, peaksid patsiendid manustama suurimat hästi talutud annust. Soovituslik maksimaalne päevaannus on 6 mg kaks korda päevas.

Säilitusravi võib jätkata senikaua, kui püsib ravi mõju. Seetõttu tuleks rivastigmiini kliinilist kasu regulaarselt uuesti hinnata, seda eelkõige väiksemate annuste kui 3 mg kaks korda päevas puhul. Kui kolmekuulise säilitusravi puhul ei ole dementsuse nähud vähenenud, tuleks ravi lõpetada. Ravi tuleks katkestada ka juhul, kui pikema ajal vältel ei ole ravi mõju täheldada.

Rivastigmiini individuaalne mõju ei ole ette arvatav. Siiski on suuremat mõju täheldatud mõõduka dementsusega Parkinsoni haigetel. Samuti on suuremat mõju täheldatud nägemishallutsinatsioonidega Parkinsoni tõve haigetel (vt lõik 5.1).

Platseebokontrollitud uuringutes on ravi mõju uuritud kuni 6 kuud.

Ravi uuesti alustamine

Kui ravi on katkestatud enam kui kolmeks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda päevas. Annust tuleks seejärel tiitrida nagu eespool kirjeldatud.

Neeru- ja maksapuudulikkus

Kerge või mõõduka neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Sellegipoolest tuleks täpselt järgida annuse suurendamise juhiseid ja arvestada ravimi individuaalset talutavust, kuna ravimi sisaldus plasmas suureneb ja kliiniliselt olulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid. Tõsiste maksakahjustustega patsiente ei ole uuritud, kuid rivastigmiini kapsleid võib sellel patsientide rühmal kasutada eeldusel, et patsiente jälgitakse hoolikalt (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub rivastigmiini asjakohane kasutus lastel Alzheimeri tõve ravis.

4.3 Vastunäidustused

Ravim on vastunäidustatud teadaoleva ülitundlikkuse korral toimeaine rivastigmiini, teiste karbamaadi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ainega suhtes.

Varasemad manustamiskoha reaktsioonid, mis viitavad rivastigmiiniplaastriga seotud allergilisele kontaktdermatiidile (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldjuhul annuste tõustes kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste suurenevad. Kui ravi katkestatakse enam kui kolmeks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda päevas, et vähendada kõrvaltoimete (nt oksendamise) võimalust.

Rivastigmiiniplaastrit kasutades võivad tekkida nahale manustamiskoha reaktsioonid, mis on tavaliselt kergekujulised või keskmise tugevusega. Need reaktsioonid ei ole iseenesest ülitundlikkuse märgid. Siiski võib rivastigmiiniplaastri kasutamine põhjustada kontaktdermatiiti.

Allergilist kontaktdermatiiti võib kahtlustada siis, kui manustamiskoha reaktsioonid on suuremad kui plaaster, kui on tõendeid intensiivsema lokaalse reaktsiooni (nt erüteemi, ödeemi, paapulite, vesivillide suurenemine) kohta ja kui sümptomid ei parane märgatavalt 48 tunni jooksul peale plaastri eemaldamist. Sellisel juhul tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.3).

Patsiendid, kellel tekivad manustamiskoha reaktsioonid, mis viitavad rivastigmiiniplaastriga seotud allergilisele kontaktdermatiidile, ja kes siiski vajavad ravi rivastigmiiniga, tuleks suukaudsele rivastigmiinile üle viia ainult pärast negatiivset allergiatesti ja koos põhjaliku meditsiinilise jälgimisega. On võimalik, et mõned rivastigmiiniplaastri kasutamisega rivastigmiini suhtes sensibiliseerunud patsiendid ei saa kasutada rivastigmiini üheski ravimvormis.

Turuletulekujärgselt on üksikutel kordadel teatatud patsientidest, kellel on rivastigmiini manustamisel esinenud allergilist dermatiiti (dissemineeritud) olenemata manustamisviisist (suukaudne, transdermaalne). Sellistel juhtudel tuleks ravi katkestada (vt lõik 4.3).

Patsiente ja hooldajaid tuleb vastavalt juhendada.

Annuse tiitrimine: Vahetult pärast annuse suurendamist on ilmnenud kõrvaltoimeid (Alzheimeri tõvega haigetel näiteks hüpertensioon ja hallutsinatsioonid ning Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsientidel ekstrapüramidaalnähtude, eelkõige treemori süvenemine). Need võivad leevenduda, kui annust vähendada. Teistel juhtudel võib rivastigmiini ära jätta (vt lõik 4.8).

Seedetrakti häired, nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus on ravimi annusest sõltuvad ja võivad tekkida eelkõige ravi alustamisel ja/või annuse suurendamisel (vt lõik 4.8). Neid kõrvaltoimeid esineb sagedamini naistel. Patsiente, kellel esineb pikalt kestnud oksendamise või kõhulahtisuse tagajärjel tekkinud dehüdratsiooni ilminguid või sümptomeid, võib ravida intravenoossete vedelike manustamisega ja annuse vähendamise või ravi katkestamisega, kui diagnoosida ja ravida viivitamata. Dehüdratsioonil võivad olla tõsised tagajärjed.

Alzheimeri tõvega patsientidel võib kehakaal langeda. Koliinesteraasi inhibiitoreid (sh rivastigmiini) on neil patsientidel seostatud kehakaalu langusega. Ravi ajal tuleb patsiendi kehakaalu jälgida.

Kui rivastigmiiniga seoses tekib tugev oksendamine, on soovitatav annuseid kohandada vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. Osade raske oksendamise juhtudega kaasnes söögitoru rebend (vt lõik 4.8). Sellised kõrvalnähud tekkisid eelkõige annuse suurendamisel või suurte rivastigmiini annuste kasutamisel.

Ettevaatus on vajalik, kui rivastigmiini kasutatakse haige siinuse sündroomi või südame juhtehäirete korral (sinoatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad) (vt lõik 4.8).

Teatud koliinesteraasi inhibiitoriga, sh rivastigmiiniga, ravi saavatel patsientidel võib esineda elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine. Rivastigmiin võib põhjustada bradükardiat, mis on torsaadi tekke riskifaktor, eeskätt muude riskifaktoritega patsientidel. Soovitatav on olla ettevaatlik varasema teadaoleva või perekondliku QTc-intervalli pikenemise või suurenenud torsaadi tekkeriskiga patsientidel, näiteks kompenseerimata südamepuudulikkuse, hiljutise müokardi infarkti, bradüarütmiate, hüpokaleemia või hüpomagneseemia eelsoodumuse või teadaolevalt QT-intervalli pikenemist ja/või torsaadi tekitavate ravimite samaaegsel manustamisel. Kliiniline jälgimine (EKG) võib olla samuti vajalik (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rivastigmiin võib suurendada maohappe sekretsiooni. Aktiivse mao- või kaksteistsõrmiksoole haavandiga või eelsoodumusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Astma või obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele tuleb koliinesteraasi inhibiitoreid määrata ettevaatusega.

Kolinomimeetikumid võivad vallandada või suurendada kusemistakistuse või krambihoogude teket. Selliste haiguste eelsoodumuse korral tuleb patsienti ravida ettevaatusega.

Rivastigmiini ei ole uuritud Alzheimeri või Parkinsoni tõve raske dementsuse ning teiste dementsuse või mäluhäire tüüpide (nt vanusega seotud kognitiivsed häired) korral, mistõttu ei soovitata ravimit nendes patsientide rühmades kasutada.

Nii nagu teised kolinomimeetikumid võib ka rivastigmiin ekstrapüramidaalnähte vallandada või süvendada. Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsientidel on täheldatud raske treemori sagenemist ja süvenemist (sh bradükineesia, düskineesia, tasakaaluhäired) (vt lõik 4.8). Osadel juhtudel tingis see rivastigmiinravi katkestamise (nt treemori tõttu katkestati ravi 1,7% rivastigmiini ja 0% platseebo rühmas). Nende kõrvaltoimete puhul on soovitatav kliiniline jälgimine.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulise neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel võib esineda enam kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Hoolikalt tuleb järgida annustamissoovitusi individuaalse talutava annuse tiitrimise kohta. Tõsise maksapuudulikkusega patsiente pole uuritud. Sellegipoolest võib sellel patsientide rühmal rivastigmiini kasutada, kusjuures vajalik on patsientide põhjalik jälgimine.

Patsientidel kehakaaluga alla 50 kg võib esineda rohkem kõrvaltoimeid ning nad võivad ravi suurema tõenäosusega kõrvaltoimete tõttu katkestada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koliinesteraasi inhibiitorina võib rivastigmiin suurendada suksinüülkoliini tüüpi lihaskõõlastite toimet anesteesia ajal. Anestetikumi tuleb valida ettevaatusega. Vajadusel võib kaaluda annuse muutmist või ravi ajutist peatamist.

Farmakodünaamilisi toimeid ja võimalikke koondtoimeid arvestades ei tohiks rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetikumidega. Rivastigmiin võib mõjutada antikoliinergiliste ravimite (nt oksübutüniin, tolterodiin) toimet.

Mitmete beetablokaatorite (sh atenoolool) ja rivastigmiini kooskasutamisel on teatatud koondtoimetest, mis põhjustavad bradükardiat (mis võib tekitada sünnkoopi). Kardiovaskulaarsed beetablokaatorid seonduvad eeldatavalt suurima riskiga, kuid teateid on olnud ka teisi beetablokaatoreid kasutavate patsientide puhul. Seetõttu tuleb rivastigmiini võtmisel koos beetablokaatorite ning teiste bradükardiaravimitega (nt III klassi antiarütmikumid, kaltsiumikanali antagonistid, digitaalsglükosiid, pilokarpiin) olla ettevaatlik.

Kuna bradükardia on ventrikulaarse tahhükardia (torsaadi) riskifaktor, tuleks rivastigmiini kombinatsiooni QT-intervalli pikenemist või torsaadi esilekutsuvate ravimite, nt antipsühhootikumide, nt teatud fenotiasiinide (kloorpromasiin, levomepromasiin), bensamiidide (sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, veralipriid), pimosiidi, haloperidooli, droperidooli, tsisapriidi, tsitalopraami, difemaniili, erütromütsiini IV, halofantriini, misolastiini, metadooni, pentamidiini ja moksiflokatsiiniga hoolikalt jälgida ning vajalik võib olla ka kliiniline monitooring (EKG).

Rivastigmiini ja digoksiini, varfariini, diasepaami ning fluoksetiini vahel ei ole tervetel vabatahtlikel farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud. Varfariiniga seotud protrombiini aja pikenemist rivastigmiin ei mõjutanud. Digoksiini ja rivastigmiini koos manustamisel ei täheldatud mõju südame juhtesüsteemile.

Arvestades ainevahetust, ei ole metaboolsed koostoimed teiste ravimitega tõenäolised, kuigi rivastigmiin võib pärssida teiste ainete butüürlkoliinesteraasi vahendatud metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tiinetel loomadel läbisid rivastigmiin ja/või selle metaboliidid platsentabarjääri. Ei ole teada, kas see esineb ka inimestel. Rivastigmiin ja/või selle metaboliidid läbisid tiinetel loomadel platsentat. Ei ole teada, kas see toimub ka inimestel. Puuduvad raseduseaegse kasutuse kliinilised andmed. Rottidel tehtud peri-/postnataalses uuringutes täheldati gestatsiooniaja pikenemist. Rivastigmiini ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Loomadel eritub rivastigmiin rinnapiima. Ei ole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiinravi ajal last rinnaga toita.

Fertiilsus

Toimeid rottide ja küülikute viljakusele ega reproduktsioonivõimele ei täheldatud (vt lõik 5.3). Rivastigmiini toime inimese viljakusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimeri tõbi võib järk-järgult vähendada autojuhtimise võimet ning halvendada võimet masinatega töötada. Peale selle võib rivastigmiin tekitada pearinglust ja unisust, seda peamiselt ravi alguses ning annuse suurendamisel. Selle tagajärjel mõjutab rivastigmiin kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu peab raviarst rivastigmiinraviga oleva dementsusega patsiendi võimet juhtida autot ning töötada keerukate masinatega regulaarselt uuesti hindama.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini ning eelkõige annuse suurendamisel on teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest, nagu iiveldus (38%) ja oksendamine (23%). Kliinilistes uuringutes leiti, et naispatsiendid on tundlikumad kui mehed nii seedetrakti mõjutuste kui ka kehakaalu languse osas.

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 1 ja tabelis 2 on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria alusel. Esinemissageduse kategooriad on defineeritud järgmise kokkuleppe järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabelis 1 toodud andmed kõrvaltoimete kohta on kogutud rivastigmiiniga ravitud Alzheimeri dementsusega patsientidelt.

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid Väga harv	Kuseteede infektsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage Sage Teadmata	Isutus Vähenenud söögiisu Dehüdratsioon

Psühhiaatrilised häired Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Väga harv Teadmata	Agitatsioon Segasus Ärevus Õudusunenäod Unetus Depressioon Hallutsinatsioonid Agressioon, rahutus
Närvisüsteemihäired Väga sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Harv Väga harv Teadmata	Pearinglus Peavalu Somnolentsus Treemor Sünkoop Krambid Ekstrapüramidaalähud (sh Parkinsoni tõve süvenemine) Pleurototoonus (Pisa sündroom)
Südamehäired Harv Väga harv Teadmata	Stenokardia Südame rütmihäired (nt bradükardia, atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus ja tahhükardia) Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired Väga harv	Hüpertensioon
Seedetraktihäired Väga sage Väga sage Väga sage Sage Harv Väga harv Väga harv Teadmata	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu ja düspepsia Mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandid Seedetrakti verejooks Pankreatiit Osade raske oksendamise juhtudega kaasnes söögitoru rebend (vt lõik 4.4).
Maksa- ja sapiteede häired Aeg-ajalt Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus Hepatiit
Naha- ja nahaaluskoe häired Sage Harv Teadmata	Hüperhüdroos Lööve Kihelus, allergiline dermatiit (dissemineeritud)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Sage Sage Aeg-ajalt	Väsimus ja astenia Haiglane olek Kukkumine
Uuringud Sage	Kehakaalu langus

Rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamisel on täheldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid: deliirium, palavik, söögiisu vähenemine, uriinipidamatus (sage), psühhomotoorne hüperaktiivsus (aeg-ajalt), erüteem, urtikaaria, vesivillid, allergiline dermatiit (teadmata).

Tabelis 2 on toodud kliinilise uuringu jooksul raporteeritud kõrvaltoimed, mis esinevad Parkinsoni

tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda ravitakse rivastigmiini kapslitega.

Tabel 2

Ainevahetus- ja toitumishäired Sage Sage	Vähenenud söögiisu Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired Sage Sage Sage Sage Sage Teadmata	Unetus Ärevus Rahutus Nägemishallutsinatsioonid Depressioon Agressioon
Närvisüsteemihäired Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Teadmata	Treemor Pearinglus Somnolentsus Peavalu Parkinsoni tõbi (süvenemine) Bradükineesia Düskineesia Hüpokineesia Hammasrattafenomen Düstoonia Pleurototoonus (Pisa sündroom)
Südamehäired Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Teadmata	Bradükardia Kodade virvendus Atrioventrikulaarne blokaad Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon Hüpotensioon
Seedetraktihäired Väga sage Väga sage Sage Sage Sage	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu ja düspepsia Sülje hüpersekretsioon
Maksa- ja sapiteede häired Teadmata	Hepatiit
Naha- ja nahaaluskoe häired Sage Teadmata	Hüperhüdroos Allergiline dermatiit (dissemineeritud)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage Sage Sage Sage	Kukkumine Väsimus ja astenia Kõnnakuhäired Parkinsoni kõnnak

Järgmist täiendavat kõrvaltoimet on täheldatud uuringus Parkinsoni tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda raviti transdermaalsete rivastigmiiniplaastritega: ärrituvus (sage).

Tabelis 3 on loetletud nende patsientide arv ja osakaal, kes osalesid spetsiifilises 24-nädalases kliinilises rivastigmiini uuringus ja kellel oli Parkinsoni tõvega seostatud dementsus koos eelmääratletud kõrvaltoimetega, mis võivad peegeldada parkinsonismi sümptomite süvenemist.

Tabel 3

Eelmääratletud kõrvaltoimed, mis võivad Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsientidel viidata parkinsonismi sümptomite süvenemisele	Rivastigmiin n (%)	Platseebo n (%)
Uuritud patsientide koguarv	362 (100)	179 (100)
Eelmääratletud kõrvaltoime(te)ga patsientide üldarv	99 (27,3)	28 (15,6)
Treemor	37 (10,2)	7 (3,9)
Kukkumine	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsoni tõbi (halvenemine)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sülje hüpersekretsioon	5 (1,4)	0
Düskineesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hüpokineesia	1 (0,3)	0
Liigutuste häired	1 (0,3)	0
Bradükineesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Düstoonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Könnakuhäired	5 (1,4)	0
Lihaste rigiidsus	1 (0,3)	0
Tasakaaluhäired	3 (0,8)	2 (1,1)
Lihask-skeletisüsteemi jäikus	3 (0,8)	0
Värisad	1 (0,3)	0
Motoorse funktsiooni häired	1 (0,3)	0

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamuse tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud kliinilisi nähte ega sümptome ning peaaegu enamuse neist patsientidest jätkas rivastigmiinravi 24 tundi pärast üleannustamist.

Teatatud on kolinergilisest toksilisusest, mille korral esinesid mõõduka mürgistusega kaasnevad muskariiniga seotud sümptomid, nagu mioos, õhetus, seedehäired, sh kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, bradükardia, bronhospasm ja suurenenud bronhiaalsekretsioon, hüperhidroos, tahte allumatu urineerimine ja/või roojamine, pisaravool, hüpotensioon ja liigne süljevoolus.

Raskematel juhtudel võivad areneda nikotiinireseptoritega seotud toimed, nagu lihaskrampid, tahhükardia, krambid ja hingamisraskused võimaliku surmlõppega.

Samuti on turuletulekujärgselt esinenud pearinglust, treemorit, peavalu, unisust, segasusseisundit, hüpertensiooni, hallutsinatsioone ja halba enesetunnet.

Ravi

Rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ning atsetüülkoliinesteraasi inhibitsiooni kestus ligikaudu 9 tundi, mistõttu on soovitatav asümptomaatilise üleannustamise korral rivastigmiini järgneval 24 tunnil mitte manustada. Raske iivelduse ja oksendamisega kaasneva üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide manustamist. Vajadusel tuleks teisi kõrvaltoimeid ravida sümptomaatiliselt.

Suure üleannustamise korral võib kasutada atropiini. Algannusena on soovitatav 0,03 mg/kg atropiinsulfaati intravenoosselt ning sellele järgnevat annuseid vastavalt kliinilisele vastusreaktsioonile. Antidoodina ei ole soovitatav kasutada skopolamiini.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, antikoliinesteraasid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butürüülkoliinesteraasi inhibiitor, mis arvatavalt lihtsustab koliinergilist närviülekannet, aeglustades funktsionaalselt intaktsete koliinergiliste neuronite vabastatava atsetüülkoliini degradatsiooni. Seega võib rivastigmiinil olla Alzheimeri tõve ja Parkinsoni tõvega seotud dementsusega kaasnevat koliinergiliselt vahendatud kognitiivseid häireid vähendav toime.

Rivastigmiini ja sihtensüümide koosmõjul tekib kovalentselt seotud kompleks, mis ajutiselt ensüümid inaktiveerib. Noortel tervetel meestel vähenes esimese 1,5 tunni jooksul pärast suukaudse 3 mg annuse manustamist atsetüülkoliinesteraasi aktiivsus liikvoris ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajatele ligikaudu 9 tundi pärast maksimaalse inhibitsiooni saavutamist. Alzheimeri tõvega patsientidel oli rivastigmiini vahendatud atsetüülkoliinesteraasi inhibitsioon liikvoris annusest sõltuv kuni annuseni 6 mg kaks korda päevas (suurim uuritud annus). Butürüülkoliinesteraasi toime pärssimine liikvoris oli 14 rivastigmiini saanud Alzheimeri haigel sarnane atsetüülkoliinesteraasile.

Alzheimeri dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini tõhusus on kindlaks tehtud kolme sõltumatu, domäänispetsiifilise hindajaga, mida analüüsiti 6-kuulise raviperioodi vältel regulaarsete ajavahemike järel. Siia alla kuuluvad ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, kognitiivsete näitajate hindaja), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, arsti põhjalik üldhinnang patsiendile, sh hooldajalt saadud andmed) ja PDS (*Progressive Deterioration Scale*, hooldaja hinnang patsiendi igapäevatoimingutele, sh isiklik hügieen, söömine, riietumine, majapidamine [nagu poes käimine], orienteerumine ümbritseva suhtes ning samuti toimetulek rahaliste toimingutega jne).

Uuritud patsientide MMSE (Mini-Mental testi) skoor oli vahemikus 10-24.

Tabelis 4 on toodud kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri tõvega haigete andmed, mis on kogutud kahes muudetava annusega uuringus kliiniliselt sobivate ravile reageerinute kohta (kokku tehti kolm pöördelist 26-nädalast mitmekeskuselist uuringut). Nendes uuringutes peeti kliiniliselt oluliseks paranemiseks *a priori* vähemalt 4-punktilist paranemist ADAS-Cogi skoori osas, CIBIC-Plusi paranemist ning vähemalt 10% paranemist PDS-i osas.

Peale selle on samas tabelis toodud *ad hoc* ravile reageerimise definitsioon. Vastusreaktsiooni sekundaarseks defineerimiseks oli vajalik 4-punktiline või suurem paranemine ADAS-Cogi skoori osas ning CIBIC-Plus ja PDS ei tohtinud halveneda. Vastavalt definitsioonile oli keskmine tegelik päevaannus annuserühmas 6-12 mg osalenud ravile reageerinute seas 9,3 mg. Oluline on märkida, et sellel näidustusel kasutatud skaalad varieeruvad ning otsene tulemuste võrdlus erinevate ravimitega ei kehti.

Tabel 4

	Kliiniliselt olulise ravivastuse andnud patsiendid (%)			
	Ravikavatsuse alusel tehtud analüüs		Viimane jälgimine	
Vastusreaktsiooni näitaja	Rivastigmiin 6-12 mg N=473	Platseebo N=472	Rivastigmiin 6-12 mg N=379	Platseebo N=444
ADAS-Cog: paranemine vähemalt 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paranemine	29***	18	32***	19
PDS: paranemine vähemalt 10%	26***	17	30***	18
Vähemalt 4-punktiline paranemine ADAS-Cogi osas ja CIBIC-Plusi ning PDS-i mittehalvenemine	10*	6	12**	6

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

Parkinsoni tõvega seotud dementsuse kliinilised uuringud

Parkinsoni tõvega seotud dementsuse puhul kasutatud rivastigmiini tõhusus on tõestatud 24-nädalases, mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrollitud põhiuuringus ning selle 24-nädalases avatud meetodil tehtud jätkufaasis. Sellesse uuringusse kaasatud patsientide MMSE (Mini-Mental testi) skoor oli 10-24. Tõhusus kinnitati kahe sõltumatu skaalaga, mida hinnati regulaarsete ajavahemike järel 6 kuulises raviperioodis, nagu toodud tabelis 5: kognitiivseid näitajaid hindav ADAS-Cog ning üldnäitajaid hindav ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabel 5

Parkinsoni tõvega seotud dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADCS-CGIC Rivastigmiin	ADCS-CGIC Platseebo
ITT + RDO populatsioon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Keskmine algnäitaja ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	mitte rakendatav	mitte rakendatav
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Kohandatud ravi erinevus p-väärtus vs. platseebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		mitte rakendatav 0,007 ²	
ITT - LOCF-i populatsioon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Keskmine algnäitaja ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	mitte rakendatav	mitte rakendatav
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Kohandatud ravi erinevus p-väärtus vs. platseebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		mitte rakendatav <0,001 ²	

¹ Kui kovariatsioonianalüüsi ANCOVA tegurid on ravi ja riik ning kovariant algne ADAS-Cog. Positiivne muutus näitab seisundi paranemist.

² Mugavuse pärast on esitatud keskmised andmed, kategooriaalne analüüs tehti Eltereni testiga
ITT: ravikavatsuse alusel, RDO: Väljalangejad; LOCF: Viimane jälgimine

Kuigi üldises uuringuvalimis oli ravi tõhusus tõestatud, viitasid andmed, et Parkinsoni tõvega seotud keskmise dementsusega patsientide alarühmas täheldati platseeboga võrreldes suuremat ravi mõju. Suuremat ravi mõju täheldati ka nägemishallutsinatsioonidega patsientidel (vt tabel 6).

Tabel 6

Parkinsoni tõvega seotud dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo
	Nägemishallutsinatsioonidega patsiendid		Nägemishallutsinatsioonideta patsiendid	
ITT + RDO populatsioon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Keskmine algnäitaja ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Kohandatud ravi erinevus p-väärtus vs. platseebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Keskmise dementsusega patsiendid (MMSE 10–17)		Kerge dementsusega patsiendid (MMSE 18–24)	
ITT + RDO populatsioon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Keskmine algnäitaja ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Kohandatud ravi erinevus p-väärtus vs. platseebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Kui kovariatsioonianalüüsi ANCOVA tegurid on ravi ja riik ning kovariant algne ADAS-Cog.

Positiivne muutus näitab seisundi paranemist.

ITT: ravikavatsuse alusel, RDO: Väljalangejad

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama rivastigmiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Alzheimeri dementsuse ravis ja patsientidel, kellel esineb idiopaatilise Parkinsoni tõvega kaasnev dementsus (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivastigmiin imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmasisaldus saavutatakse ligikaudu 1 tunniga. Rivastigmiini ja selle sihtensüümi koosmõjul on biosaadavus ligikaudu 1,5 korda suurem kui annuse suurenemisest oodata. Pärast 3 mg annuse manustamist on absoluutne biosaadavus 36%±13%. Rivastigmiini manustamisel koos toiduga imendumine viivitub (t_{max}) 90 min ning C_{max} väheneb ja AUC suureneb ligikaudu 30%.

Jaotumine

Valkudega seondub ligikaudu 40% rivastigmiinist. See läbib täielikult hematoentsefaalbarjääri ning keskmine jaotusruumala on vahemikus 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformatsioon

Rivastigmiin metaboliseeritakse kiiresti ja ulatuslikult (plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund), seda peamiselt koliinesteraasi vahendatud hüdrolyüsil dekarbamüülitud metaboliidiks. *In vitro* tingimustes inhibeeritakse atsetüülkoliinesteraasi vähesel määral (<10%).

In vitro uuringute alusel ei ole oodata farmakokineetilist koostoimet järgmiste tsütokroomide isoensüümide teel metaboliseeruvate ravimpreparaatidega: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ning CYP2B6. Tuginedes loomkatsetele, osalevad peamised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismis vähesel määral. Pärast 0,2 mg intravenooset annust oli üldine rivastigmiini plasmakliirens ligikaudu 130 l/h ning vähenes 2,7 mg intravenoosse annuse manustamisel 70 l/h-ni.

Eritumine

Rivastigmiini uriinis muutumatul kujul ei leidu. Peamine eritumine toimub metaboliitide renaalse ekskretsiooni teel. Pärast ^{14}C -rivastigmiini manustamist eritus ravim neerude kaudu kiiresti ning praktiliselt täielikult (>90%) 24 tunni jooksul. Alla 1% imendunud aine eritatakse väljaheitega. Alzheimeri tõvega patsientidel rivastigmiin ega selle dekarbamüülitud metaboliit ei kuhju.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et nikotiini tarbimine suurendab Alzheimeri tõvega patsientidel rivastigmiini suukaudset kliirensit 23% võrra ($n = 75$ suitsetajat ja 549 mitesuitsetajat) pärast rivastigmiini suukaudsete kapslite annuseid kuni 12 mg/päevas.

Eakad

Rivastigmiini biosaadavus on eakatel suurem kui tervetel noortel vabatahtlikel. Alzheimeri tõvega patsientidel vanuses 50 kuni 92 eluaastat ei olnud eaga seotud muutusi biosaadavuse osas.

Maksapuudulikkus

Kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega patsientidel oli rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% suurem ning rivastigmiini AUC enam kui kaks korda suurem kui tervetel.

Neerupuudulikkus

Rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC olid keskmise neerupuudulikkusega patsientidel rohkem kui kaks korda suuremad kui tervetel. Raske neerupuudulikkusega patsientidel aga ei ilmnenud muutusi $C_{\max}$ ja AUC osas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud rottidel, hiirtel ja koertel näitasid vaid tugevama farmakoloogilise toimega seotud mõju. Sihtorgani toksilisust ei täheldatud. Kasutatud loomudelite tundlikkuse tõttu ei saavutatud loomkatsetes inimestel kasutatud ravimikontsentratsiooni ohutuse piire.

Rivastigmiin ei olnud standardsetes *in vitro* ja *in vivo* testides mutageenne, va inimese perifeersete lümfotsüütide kromosomaalse aberratsiooni testis annustes 10^4 suuremad kui maksimaalne kliiniline kontsentratsioon. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne. Peamisel metaboliidil NAP226-90 ei täheldatud samuti genotoksilist toimet.

Hiirtel ja rottidel ei leitud maksimaalse talutava annuse juures viiteid kartsinogeensusele, kuigi rivastigmiini ja selle metaboliitide kontsentratsioon olid inimesele mõeldud näitajatest madalamad. Inimese kehapiindalale normaliseerimisel olid rivastigmiini ja selle metaboliitide kontsentratsioonid ligikaudu samaväärsed inimesele soovitatud maksimaalse annusega 12 mg päevas, kuid võrreldes inimese maksimaalse annusega saavutati loomadel 6-kordne ekspositsioon.

Loomadel läbib rivastigmiin platsenta ja eritub rinnapiima. Tiinetel rottidel ja küülikutel suukaudsete ravimivormidega tehtud uuringud ei viidanud rivastigmiini teratogeensusele. Isastel ja emastel rottidel suukaudsete ravimvormidega tehtud uuringutes ei täheldatud vanemate ega järglaste põlvkonnas rivastigmiini kõrvaltoimeid viljakusele ega reproduktsioonivõimele.

Küülikute uuringus tuvastati, et rivastigmiin võib tekitada kerget silma/limaskestast ärritust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg kõvakapslid:

Kapsli kest:

- želatiin
- titaandioksiid (E171)
- kollane raudoksiid (E172)
- punane raudoksiid (E172)

Kapsli sisu:

- mikrokristalne tselluloos
- magneesiumstearaat
- hüpromelloos
- kolloidne veevaba ränidioksiid

Trükivärv:

- šellak
- punane raudoksiid (E172)

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg ja 6 mg kõvakapslid:

Kapsli kest:

- želatiin
- titaandioksiid (E171)
- kollane raudoksiid (E172)
- punane raudoksiid (E172)

Kapsli sisu:

- mikrokristalne tselluloos
- magneesiumstearaat
- hüpromelloos
- kolloidne veevaba ränidioksiid

Trükivärv:

- šellak
- punane raudoksiid (E172)

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg kõvakapslid:

Kapsli kest:

- želatiin
- titaandioksiid (E171)
- kollane raudoksiid (E172)
- punane raudoksiid (E172)

Kapsli sisu:

- mikrokristalne tselluloos
- magneesiumstearaat
- hüpromelloos
- kolloidne veevaba ränidioksiid

Trükivärv:

- šellak
- titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- Läbipaistvast PVC-foolimist aluse ja sinise kattefooliumiga blister sisaldab 14 kapslit. Iga karp sisaldab 2, 4 või 8 blisterpakendit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg kõvakapslid:

EU/1/09/585/001

EU/1/09/585/002

EU/1/09/585/003

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg kõvakapslid:

EU/1/09/585/005

EU/1/09/585/006

EU/1/09/585/007

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg kõvakapslid:

EU/1/09/585/009

EU/1/09/585/010

EU/1/09/585/011

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg kõvakapslid:

EU/1/09/585/013

EU/1/09/585/014

EU/1/09/585/015

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.12.2009

Müügiloa esmase uuendamise kuupäev: 19.08.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 2 mg rivastigmiinile.

Tedaolvat toimet omav abiaine

Iga ml sisaldab 1 mg naatriumbensoati.

Abiainete täielik loetelu ovt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Läbipaistev, kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri tõve tüüpi dementsuse sümptomaatiline ravi. Idiopaatilise Parkinsoni tõvega patsientidel kerge kuni keskmise raskusega dementsuse sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on Alzheimeri tõve ning Parkinsoni tõvega seotud dementsuse diagnoosimise ja ravi kogemus. Haigus tuleb diagnoosida vastavalt kehtivatele ravijuhistele. Ravi rivastigmiiniga tuleks alustada vaid juhul, kui on olemas hooldaja, kes hakkab regulaarselt jälgima patsiendi ravimi võtmist.

Annustamine

Rivastigmiini suukaudset lahust manustatakse kaks korda päevas – hommiku- ja õhtusöögi ajal. Vajalik kogus lahust võetakse konteinerist kaasasoleva annustamissüstlaga. Rivastigmiini suukaudne lahus tuleb otse süstlast alla neelata. Rivastigmiini suukaudne lahus ja kapsel on omavahel võrdsetes annustes vahetatavad.

Algannus

1,5 mg kaks korda päevas.

Annuse tiitrimine

Algannus on 1,5 mg kaks korda päevas. Kui vähemalt kahe nädalase ravi puhul on see annus olnud hästi talutav, võib annust suurendada 3 mg-ni kaks korda päevas. Ka edasine annuse suurendamine 4,5 mg ja seejärel 6 mg-ni kaks korda päevas peab põhinema eelnenud annuse heal taluvusel ning seda tuleks kaaluda siis, kui eelmist annust on võetud vähemalt kaks nädalat.

Kui Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsiendil tekivad kõrvaltoimed (nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või isukadu), kehakaalu langus või ekstrapüramidaalsümptomid (nt treemor) süvenemine, võivad need leevenduda, kui üks või enam annust vahele jätta. Kui kõrvaltoimed püsivad, tuleb päevaannust ajutiselt vähendada kuni eelmise hästitalutud annuseni või tuleb ravi katkestada.

Säilitusannus

Efektiivne annus on 3 kuni 6 mg kaks korda päevas. Saavutamaks parimat ravitulemust, peaksid patsiendid manustama suurimat hästi talutud annust. Soovituslik maksimaalne päevaannus on 6 mg kaks korda päevas.

Säilitusravi võib jätkata senikaua, kui püsib ravi mõju. Seetõttu tuleks rivastigmiini kliinilist kasu regulaarselt uuesti hinnata, seda eelkõige väiksemate annuste kui 3 mg kaks korda päevas puhul. Kui kolmekuulise säilitusravi puhul ei ole dementsuse nähud vähenenud, tuleks ravi lõpetada. Ravi tuleks katkestada ka juhul, kui pikema ajal vältel ei ole ravi mõju täheldada.

Rivastigmiini individuaalne mõju ei ole ette arvatav. Siiski on suuremat mõju täheldatud mõõduka dementsusega Parkinsoni haigetel. Samuti on suuremat mõju täheldatud nägemishallutsinatsioonidega Parkinsoni tõve haigetel (vt lõik 5.1).

Platseebokontrollitud uuringutes on ravi mõju uuritud kuni 6 kuud.

Ravi uuesti alustamine

Kui ravi on katkestatud enam kui kolmeks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda päevas. Annust tuleks seejärel tiitrida nagu eespool kirjeldatud.

Neeru-ja maksapuudulikkus

Kerge või mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Sellegipoolest tuleks täpselt järgida annuse suurendamise juhiseid ja arvestada ravimi individuaalset talutavust, kuna ravimi sisaldus plasmas suureneb ja kuna kliiniliselt olulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid.

Tõsiste maksakahjustustega patsiente ei ole uuritud, kuid rivastigmiini suukaudset lahust võib sellel patsientide rühmal kasutada eeldusel, et patsiente jälgitakse hoolikalt (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub rivastigmiini asjakohane kasutus lastel Alzheimeri tõve ravis.

4.3 Vastunäidustused

Ravim on vastunäidustatud teadaoleva ülitundlikkuse korral toimeaine rivastigmiini, teiste karbamaadi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Varasemad manustamiskoha reaktsioonid, mis viitavad rivastigmiiniplaastri seotud allergilisele kontaktdermatiidile (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldjuhul annuste tõustes kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste suurenevad. Kui ravi katkestatakse enam kui kolmeks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda päevas, et vähendada kõrvaltoimete (nt oksendamise) võimalust.

Rivastigmiiniplaastrit kasutades võivad tekkida nahale manustamiskoha reaktsioonid, mis on tavaliselt kergekujulised või keskmise tugevusega. Need reaktsioonid ei ole iseenesest ülitundlikkuse märgid. Siiski võib rivastigmiiniplaastri kasutamine põhjustada kontaktdermatiiti.

Allergilist kontaktdermatiiti võib kahtlustada siis, kui manustamiskoha reaktsioonid on suuremad kui plaaster, kui on tõendeid intensiivsema lokaalse reaktsiooni (nt erüteemi, ödeemi, paapulite, vesivillide suurenemine) kohta ja kui sümptomid ei parane märgatavalt 48 tunni jooksul peale plaastri eemaldamist. Sellisel juhul tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.3).

Patsiendid, kellel tekivad manustamiskoha reaktsioonid, mis viitavad rivastigmiiniplaastriga seotud allergilisele kontaktdermatiidile, ja kes siiski vajavad ravi rivastigmiiniga, tuleks suukaudsele rivastigmiinile üle viia ainult pärast negatiivset allergiatesti ja koos põhjaliku meditsiinilise jälgimisega. On võimalik, et mõned rivastigmiiniplaastri kasutamisega rivastigmiini suhtes sensibiliseerunud patsiendid ei saa kasutada rivastigmiini üheski ravimvormis.

Turuletulekujärgselt on üksikutel kordadel teatatud patsientidest, kellel on rivastigmiini manustamisel esinenud allergilist dermatiiti (dissemineeritud) olenemata manustamisviisist (suukaudne, transdermaalne). Sellistel juhtudel tuleks ravi katkestada (vt lõik 4.3).

Patsiente ja hooldajaid tuleb vastavalt juhendada.

Annuse tiitrimine: Vahetult pärast annuse suurendamist on ilmnunud kõrvaltoimeid (Alzheimeri tõvega haigetel näiteks hüpertensioon ja hallutsinatsioonid ning Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsientidel ekstrapüramidaalnähtude, eelkõige treemori süvenemine). Need võivad leevenduda, kui annust vähendada. Teistel juhtudel võib rivastigmiini ära jätta (vt lõik 4.8).

Seedetrakti häired, nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus on seotud annusega ning võivad eelkõige tekkida ravi alustamisel ja/või annuse suurendamisel (vt lõik 4.8). Need kõrvaltoimeid esinevad naistel sagedamini. Patsiente, kellel esineb pikalt kestnud oksendamise või kõhulahtisuse tagajärjel tekkinud dehüdratsiooni ilminguid või sümptomeid, võib ravida intravenoossete vedelike manustamisega ja annuse vähendamise või ravi katkestamisega, kui diagnoosida ja ravida viivitamata. Dehüdratsioonis võivad olla tõsised tagajärjed.

Alzheimeri tõvega patsientidel võib kehakaal langeda. Koliinesteraasi inhibiitoreid (sh rivastigmiini) on neil patsientidel seostatud kehakaalu langusega. Ravi ajal tuleb patsiendi kehakaalu jälgida.

Kui rivastigmiiniga seoses tekib tugev oksendamine, on soovitatav annuseid kohandada vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. Osade raske oksendamise juhtudega kaasnes söögitoru rebend (vt lõik 4.8). Sellised kõrvalnähud tekkisid eelkõige annuse suurendamisel või suurte rivastigmiini annuste kasutamisel.

Ettevaatus on vajalik, kui rivastigmiini kasutatakse haige siinuse sündroomi või südame juhtehäirete korral (sinoatriaalne blokaad, atriuventrikulaarne blokaad) (vt lõik 4.8).

Teatud koliinesteraasi inhibiitoriga, sh rivastigmiiniga, ravi saavatel patsientidel võib esineda elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine. Rivastigmiin võib põhjustada bradükardiat, mis on torsaadi tekke riskifaktor, eeskätt muude riskifaktoritega patsientidel. Soovitatav on olla ettevaatlik varasema teadaoleva või perekondliku QTc-intervalli pikenemise või suurenenud torsaadi tekkeriskiga patsientidel, näiteks kompenseerimata südamepuudulikkuse, hiljutise müokardi infarkti, bradüarütmiate, hüpokaleemia või hüpomagneseemia eelsoodumuse või teadaolevalt QT-intervalli pikenemist ja/või torsaadi tekitavate ravimite samaaegsel manustamisel. Kliiniline jälgimine (EKG) võib olla samuti vajalik (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rivastigmiin võib suurendada maohappe sekretsiooni. Aktiivse mao- või kaksteistsõrmiksoole haavandiga või eelsoodumusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Astma või obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele tuleb koliinesteraasi inhibiitoreid määrata ettevaatusega.

Kolinomimeetikumid võivad vallandada või suurendada kusemistakistuse või krambihoogude teket. Selliste haiguste eelsoodumuse korral tuleb patsienti ravida ettevaatusega.

Üks Rivastigmine 1A Pharma suukaudse lahuse mitteaktiivsetest abiainetest on naatriumbensoaat. Bensoehappel on kergelt ärritav toime nahale, silmadele ja limaskestadele.

Rivastigmiini ei ole uuritud Alzheimeri või Parkinsoni tõve raske dementsuse ning teiste dementsuse või mäluhäire tüüpide (nt vanusega seotud kognitiivsed häired) korral, mistõttu ei soovitata ravimit nendes patsientide rühmades kasutada.

Nii nagu teised kolinomimeetikumid võib ka rivastigmiin ekstrapüramidaalnähte vallandada või süvendada. Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsientidel on täheldatud raske treemori sagenemist ja süvenemist (sh bradükineesia, düskineesia, tasakaaluhäired) (vt lõik 4.8). Osadel juhtudel tingis see rivastigmiinravi katkestamise (nt treemori tõttu katkestati ravi 1,7% rivastigmiini ja 0% platseebo rühmas). Nende kõrvaltoimete puhul on soovitatav kliiniline jälgimine.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulise neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel võib esineda enam kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Hoolikalt tuleb järgida annustamissoovitusi individuaalse talutava annuse tiitrimise kohta. Tõsise maksapuudulikkusega patsiente pole uuritud. Sellegipoolest võib sellel patsientide rühmal rivastigmiini kasutada, kusjuures vajalik on patsientide põhjalik jälgimine.

Rivastigmine 1 A Pharma sisaldab bensoaati ja naatriumi

Ravim sisaldab 1 mg bensoehapet ühes suukaudse lahuse milliliitris.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes suukaudse lahuse milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Patsientidel kehakaaluga alla 50 kg võib esineda rohkem kõrvaltoimeid ning nad võivad ravi suurema tõenäosusega kõrvaltoimete tõttu katkestada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koliinesteraasi inhibiitorina võib rivastigmiin suurendada suksinüülkoliini tüüpi lihaskõõlastite toimet anesteesia ajal. Anestetikumi tuleb valida ettevaatusega. Vajadusel võib kaaluda annuse muutmist või ravi ajutist peatamist.

Farmakodünaamilisi toimeid ja võimalikke koondtoimeid arvestades ei tohiks rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetikumidega. Rivastigmiin võib mõjutada antikoliinergiliste ravimite (nt oksübutüüniin, tolterodiin) toimet.

Mitmete beetablokaatorite (sh atenoolool) ja rivastigmiini kooskasutamisel on teatatud koondtoimetest, mis põhjustavad bradükardiat (mis võib tekitada sünnkoopi). Kardiovaskulaarsed beetablokaatorid seonduvad eeldatavalt suurima riskiga, kuid teateid on olnud ka teisi beetablokaatoreid kasutavate patsientide puhul. Seetõttu tuleb rivastigmiini võtmisel koos beetablokaatorite ning teiste bradükardiaravimitega (nt III klassi antiarütmikumid, kaltsiumikanali antagonistid, digitaalsigklükosiid, pilokarpiin) olla ettevaatlik.

Kuna bradükardia on ventrikulaarse tahhükardia (torsaadi) riskifaktor, tuleks rivastigmiini kombinatsiooni QT-intervalli pikenemist või torsaadi esilekutsuvate ravimite, nt antipsühhootikumide, nt teatud fenotiasiinide (kloorpromasiin, levomepromasiin), bensamiidide (sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, veralipriid), pimosiidi, haloperidooli, droperidooli, tsisapriidi, tsitalopraami, difemaniili, erütromütsiini IV, halofantriini, misolastiini, metadooni, pentamidiini ja moksiflokatsiiniga hoolikalt jälgida ning vajalik võib olla ka kliiniline monitooring (EKG).

Rivastigmiini ja digoksiini, varfariini, diasepaami ning fluoksetiini vahel ei ole tervetel vabatahtlikel farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud. Varfariiniga seotud protrombiini aja pikenemist rivastigmiin ei mõjutanud. Digoksiini ja rivastigmiini koos manustamisel ei täheldatud mõju südame juhtesüsteemile.

Arvestades ainevahetust, ei ole metaboolsed koostoimed teiste ravimitega tõenäolised, kuigi rivastigmiin võib pärssida teiste ainete butüülkoliinesteraasi vahendatud metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tiinetel loomadel läbisid rivastigmiin ja/või selle metaboliidid platsentabarjääri. Ei ole teada, kas see esineb ka inimestel. Puuduvad raseduseaegse kasutuse kliinilised andmed. Rottidel tehtud peri-/postnataalsetes uuringutes täheldati gestatsiooniaja pikenemist. Rivastigmiini ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Loomadel eritub rivastigmiin rinnapiima. Ei ole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiinravi ajal last rinnaga toita.

Fertiilsus

Toimeid rottide ja küülikute viljakusele ega reproduktsioonivõimele ei täheldatud (vt lõik 5.3). Rivastigmiini toime inimese viljakusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimeri tõbi võib järk-järgult vähendada autojuhtimise võimet ning halvendada võimet masinatega töötada. Peale selle võib rivastigmiin tekitada pearinglust ja unisust, seda peamiselt ravi alguses ning annuse suurendamisel. Selle tagajärjel mõjutab rivastigmiin kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu peab raviarst rivastigmiinraviga oleva dementsusega patsiendi võimet juhtida autot ning töötada keerukate masinatega regulaarselt uuesti hindama.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini ning eelkõige annuse suurendamisel on teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest, nagu iiveldus (38%) ja oksendamine (23%). Kliinilistes uuringutes leiti, et naispatsiendid on tundlikumad kui mehed nii seedetrakti mõjutuste kui ka kehakaalu languse osas.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 ja tabelis 2 on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria alusel. Esinemissageduse kategooriad on defineeritud järgmise kokkuleppe järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabelis 1 toodud andmed kõrvaltoimete kohta on kogutud rivastigmiiniga ravitud Alzheimeri dementsusega patsientidelt.

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid Väga harv	Kuseteede infektsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage Sage Teadmata	Isutus Vähenenud söögiisu Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Väga harv Teadmata	Agitatsioon Segasus Ärevus Õudusunenäod Unetus Depressioon Hallutsinatsioonid Agressioon, rahutus

Närvisüsteemi häired Väga sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Harv Väga harv Teadmata	Pearinglus Peavalu Somnolentsus Treemor Sünkoop Krambid Ekstrapüramidaalnähud (sh Parkinsoni tõve süvenemine) Pleurototoonus (Pisa sündroom)
Südame häired Harv Väga harv Teadmata	Stenokardia Südame rütmihäired (nt bradükardia, atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus ja tahhükardia) Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired Väga harv	Hüpertensioon
Seedetrakti häired Väga sage Väga sage Väga sage Sage Harv Väga harv Väga harv Teadmata	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu ja düspepsia Mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandid Seedetrakti verejooks. Pankreatiit Osade raske oksendamise juhtudega kaasnes söögitoru rebend (vt lõik 4.4).
Maksa- ja sapiteede häired Aeg-ajalt Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus Hepatiit
Naha- ja nahaaluskoe häired Sage Harv Teadmata	Hüperhüdroos Lööve Kihelus, allergiline dermatiit (dissemineeritud)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Sage Sage Aeg-ajalt	Väsimus ja astenia Haiglane olek Kukkumine
Uuringud Sage	Kehakaalu langus

Rivastigmiini transdermaalsete plaastrite kasutamisel on täheldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid: deliirium, palavik, söögiisu vähenemine, uriinipidamatus (sage), psühhomotoorne hüperaktiivsus (aeg-ajalt), erüteem, urtikaaria, vesivillid, allergiline dermatiit (teadmata).

Tabelis 2 on toodud kliinilise uuringu jooksul raporteeritud kõrvaltoimed, mis esinevad Parkinsoni tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda ravitakse rivastigmiini kapslitega.

Tabel 2

Ainevahetus- ja toitumishäired Sage Sage	Vähenenud söögiisu Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired Sage Sage Sage Sage Sage Teadmata	Unetus Ärevus Rahutus Nägemishallutsinatsioonid Depressioon Agressioon
Närvisüsteemi häired Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Teadmata	Treemor Pearinglus Somnolentsus Peavalu Parkinsoni tõbi (süvenemine) Bradükineesia Düskineesia Hüpokineesia Hammasrattafenomen Düstoonia Pleurototoonus (Pisa sündroom)
Südame häired Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Teadmata	Bradükardia Kodade virvendus Atrioventrikulaarne blokaad Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon Hüpotensioon
Seedetrakti häired Väga sage Väga sage Sage Sage Sage	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu ja düspepsia Sülje hüpersekretsioon
Maksa- ja sapiteede häired Teadmata	Hepatiit
Naha- ja nahaaluskoe häired Sage Teadmata	Hüperhüdroos Allergiline dermatiit (dissemineeritud)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage Sage Sage Sage	Kukkumine Väsimus ja astenia Kõnnakuhäired Parkinsoni kõnnak

Järgmist täiendavat kõrvaltoimet on täheldatud uuringus Parkinsoni tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda raviti transdermaalsete rivastigmiiniplaastritega: ärrituvus (sage).

Tabelis 3 on loetletud nende patsientide arv ja osakaal, kes osalesid spetsiifilises 24-nädalases kliinilises rivastigmiini uuringus ja kellel oli Parkinsoni tõvega seostatud dementsus koos eel määratletud kõrvaltoimetega, mis võivad peegeldada parkinsonismi sümptomite süvenemist.

Tabel 3

Eelmääratletud kõrvaltoimed, mis võivad Parkinsoni tõvega seotud dementsusega patsientidel viidata parkinsonismi sümptomite süvenemisele	Rivastigmiin n (%)	Platseebo n (%)
Uuritud patsientide koguarv	362 (100)	179 (100)
Eelmääratletud kõrvaltoime(te)ga patsientide üldarv	99 (27,3)	28 (15,6)
Treemor	37 (10,2)	7 (3,9)
Kukkumine	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsoni tõbi (halvenemine)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sülje hüpersekretsioon	5 (1,4)	0
Düskineesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hüpokineesia	1 (0,3)	0
Liigutuste häired	1 (0,3)	0
Bradükineesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Düstoonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kõnnakuhäired	5 (1,4)	0
Lihaste rigiidsus	1 (0,3)	0
Tasakaaluhäired	3 (0,8)	2 (1,1)
Lihask-skeletisüsteemi jäikus	3 (0,8)	0
Värisad	1 (0,3)	0
Motoorse funktsiooni häired	1 (0,3)	0

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamuse tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud kliinilisi nähte ega sümptome ning peaaegu enamuse neist patsientidest jätkas rivastigmiinravi 24 tundi pärast üleannustamist.

Teatatud on kolinergilisest toksilisusest, mille korral esinesid mõõduka mürgistusega kaasnevad muskariiniga seotud sümptomid, nagu mioos, õhetus, seedehäired, sh kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, bradükardia, bronhospasm ja suurenenud bronhiaalsekretsioon, hüperhidroos, tahte allumatu urineerimine ja/või roojamine, pisaravool, hüpotensioon ja liigne süljevoolus.

Raskematel juhtudel võivad areneda nikotiinireseptoritega seotud toimed, nagu lihaskõrvaltoimed, fastsikulatsioonid, krambid ja hingamisraskused võimaliku surmlõppega.

Samuti on turuletulekujärgselt esinenud pearinglust, treemorit, peavalu, unisust, segasusseisundit, hüpertensiooni, hallutsinatsioone ja halba enesetunnet.

Ravi

Rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ning atsetüülkoliinesteraasi inhibitsiooni kestus ligikaudu 9 tundi, mistõttu on soovitatav asümptomaatilise üleannustamise korral rivastigmiini järgneval 24 tunnil mitte manustada. Raske iivelduse ja oksendamisega kaasneva üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide manustamist. Vajadusel tuleks teisi kõrvaltoimeid ravida sümptomaatiliselt.

Suure üleannustamise korral võib kasutada atropiini. Algannusena on soovitatav 0,03 mg/kg atropiinsulfaati intravenoosselt ning sellele järgnevat annust vastavalt kliinilisele vastusreaktsioonile. Antidoodina ei ole soovitatav kasutada skopolamiini.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, antikoliinesteraasid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butürüülkoliinesteraasi inhibiitor, mis arvatavalt lihtsustab koliinergilist närviülekannet, aeglustades funktsionaalselt intaktsete koliinergiliste neuronite vabastatava atsetüülkoliini degradatsiooni. Seega võib rivastigmiinil olla Alzheimeri tõve ja Parkinsoni tõvega seotud dementsusega kaasnevat koliinergiliselt vahendatud kognitiivseid häireid vähendav toime.

Rivastigmiini ja sihtensüümide koosmõjul tekib kovalentselt seotud kompleks, mis ajutiselt ensüümid inaktiveerib. Noortel tervetel meestel vähenes esimese 1,5 tunni jooksul pärast suukaudse 3 mg annuse manustamist atsetüülkoliinesteraasi aktiivsus liikvoris ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajatele ligikaudu 9 tundi pärast maksimaalse inhibitsiooni saavutamist. Alzheimeri tõvega patsientidel oli rivastigmiini vahendatud atsetüülkoliinesteraasi inhibitsioon liikvoris annusest sõltuv annuseni kuni 6 mg kaks korda päevas (suurim uuritud annus). Butürüülkoliinesteraasi toime pärssimine liikvoris oli 14 rivastigmiini saanud Alzheimeri haigel sarnane atsetüülkoliinesteraasile.

Alzheimeri dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini tõhusus on kindlaks tehtud kolme sõltumatu, domäänispetsiifilise hindajaga, mida analüüsiti 6-kuulise raviperioodi vältel regulaarsete ajavahemike järel. Siia alla kuulusid ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, kognitiivsete näitajate hindaja), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, arsti põhjalik üldhinnang patsiendile, sh hooldajalt saadud andmed) ja PDS (*Progressive Deterioration Scale*, hooldaja hinnang patsiendi igapäevatoimingutele, sh isiklik hügieen, söömine, riietumine, majapidamine [nagu poes käimine], orienteerumine ümbritseva suhtes ning samuti toimetulek rahaliste toimingutega jne).

Uuritud patsientide MMSE (Mini-Mental testi) skoor oli vahemikus 10-24.

Tabelis 4 on toodud kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri tõvega haigete andmed, mis on kogutud kahes muudetava annusega uuringus kliiniliselt sobivate ravile reageerinute kohta (kokku tehti kolm pöördelist 26-nädalast mitmekeskuselist uuringut). Nendes uuringutes peeti kliiniliselt oluliseks paranemiseks *a priori* vähemalt 4-punktilist paranemist ADAS-Cogi skoori osas, CIBIC-Plusi paranemist ning vähemalt 10% paranemist PDS-i osas.

Peale selle on samas tabelis toodud *ad hoc* ravile reageerimise definitsioon. Vastusreaktsiooni sekundaarseks defineerimiseks oli vajalik 4-punktiline või suurem paranemine ADAS-Cogi skoori osas ning CIBIC-Plus ja PDS ei tohtinud halveneda. Vastavalt definitsioonile oli keskmine tegelik päevaannus annuserühmas 6-12 mg osalenud ravile reageerinute seas 9,3 mg. Oluline on märkida, et sellel näidustusel kasutatud skaalad varieeruvad ning otsene tulemuste võrdlus erinevate ravimitega ei kehti.

Tabel 4

	Kliiniliselt olulise ravivastuse andnud patsiendid (%)			
	Ravikavatsuse alusel tehtud analüüs		Viimane jälgimine	
Vastusreaktsiooni näitaja	Rivastigmiin 6-12 mg N=473	Platseebo N=472	Rivastigmiin 6-12 mg N=379	Platseebo N=444
ADAS-Cog: paranemine vähemalt 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paranemine	29***	18	32***	19
PDS: paranemine vähemalt 10%	26***	17	30***	18
Vähemalt 4-punktiline paranemine ADAS-Cogi osas ja CIBIC-Plusi ning PDS-i mittehalvenemine	10*	6	12**	6

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

Parkinsoni tõvega seotud dementsuse kliinilised uuringud

Parkinsoni tõvega seotud dementsuse puhul kasutatud rivastigmiini tõhusus on tõestatud 24-nädalases, mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrollitud põhiuuringus ning selle 24-nädalases avatud meetodil tehtud jätkufaasis. Sellesse uuringusse kaasatud patsientide MMSE (Mini-Mental testi) skoor oli 10-24. Tõhusus kinnitati kahe sõltumatu skaalaga, mida hinnati regulaarsete ajavahemike järel 6-kuulises raviperioodis, nagu toodud tabelis 5: kognitiivseid näitajaid hindav ADAS-Cog ning üldnäitajaid hindav ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabel 5

Parkinsoni tõvega seotud dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADCS-CGIC Rivastigmiin	ADCS-CGIC Platseebo
ITT + RDO populatsioon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Keskmine algnäitaja ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	mitte rakendatav	mitte rakendatav
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Kohandatud ravi erinevus p-väärtus vs. platseebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		mitte rakendatav 0,007 ²	
ITT - LOCF populatsioon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Keskmine algnäitaja ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	mitte rakendatav	mitte rakendatav
Keskmine muutus 24. nädalal ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Kohandatud ravi erinevus p-väärtus vs. platseebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		mitte rakendatav <0,001 ²	

¹ Kui kovariatsioonianalüüsi ANCOVA tegurid on ravi ja riik ning kovariant algne ADAS-Cog. Positiivne muutus näitab seisundi paranemist.

² Mugavuse pärast on esitatud keskmised andmed, kategooriaalne analüüs tehti Eltereni testiga
ITT: ravikavatsuse alusel, RDO: Väljalangejad; LOCF: Viimane jälgimine

Kuigi üldises uuringuvalimis oli ravi tõhusus tõestatud, viitasid andmed, et Parkinsoni tõvega seotud keskmise dementsusega patsientide alarühmas täheldati platseeboga võrreldes suuremat ravi mõju. Suuremat ravi mõju täheldati ka nägemishallutsinatsioonidega patsientidel (vt tabel 6).

Tabel 6

Parkinsoni tõvega seotud dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo
	Nägemishallutsinatsioonidega patsiendid		Nägemishallutsinatsioonideta patsiendid	
ITT + RDO populatsioon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Keskmine algnäitaja ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskmine muutus				
24. nädalal ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Kohandatud ravi erinevus	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-väärtus vs. platseebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Keskmise dementsusega patsiendid (MMSE 10–17)		Kerge dementsusega patsiendid (MMSE 18–24)	
ITT + RDO populatsioon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Keskmine algnäitaja ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskmine muutus				
24. nädalal ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Kohandatud ravi erinevus	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-väärtus vs. platseebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Kui kovariatsioonianalüüsi ANCOVA tegurid on ravi ja riik ning kovariant algne ADAS-Cog.

Positiivne muutus näitab seisundi paranemist.

ITT: ravikavatsuse alusel, RDO: Väljalangejad

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama rivastigmiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Alzheimeri dementsuse ravis ja patsientidel, kellel esineb idiopaatilise Parkinsoni tõvega kaasnev dementsus (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivastigmiin imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmasisaldus saavutatakse ligikaudu 1 tunniga. Rivastigmiini ja selle sihtensüümi koosmõjul on biosaadavus ligikaudu 1,5 korda suurem kui annuse suurenemisest oodata. Pärast 3 mg annuse manustamist on absoluutne biosaadavus 36%±13%. Rivastigmiini suukaudse lahuse manustamisel koos toiduga imendumine viivitub (t_{max}) 74 min ning C_{max} väheneb 43% ja AUC suureneb ligikaudu 9%.

Jaotumine

Valkudega seondub ligikaudu 40% rivastigmiinist. See läbib täielikult hematoentsefaalbarjääri ning keskmine jaotusruumala on vahemikus 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformatsioon

Rivastigmiin metaboliseeritakse kiiresti ja ulatuslikult (plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund), seda peamiselt koliinesteraasi vahendatud hüdrolyüsil dekarbamüülitud metaboliidiks. *In vitro* tingimustes inhibeeritakse atsetüülkoliinesteraasi vähesel määral (<10%).

In vitro uuringute alusel ei ole oodata farmakokineetilist koostoimet järgmiste tsütokroomide isoensüümide teel metaboliseeruvate ravimpreparaatidega: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ning CYP2B6. Tuginedes loomkatsetele, osalevad peamised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismis vähesel määral. Pärast 0,2 mg intravenooset annust oli üldine rivastigmiini plasmakliirens ligikaudu 130 l/h ning vähenes 2,7 mg intravenoosse annuse manustamisel 70 l/h-ni.

Eritumine

Rivastigmiini uriinis muutumatul kujul ei leidu. Peamine eritumine toimub metaboliitide renaalse ekskretsiooni teel. Pärast ^{14}C -rivastigmiini manustamist eritus ravim neerude kaudu kiiresti ning praktiliselt täielikult (>90%) 24 tunni jooksul. Alla 1% imendunud aine eritatakse väljaheitega. Alzheimeri tõvega patsientidel rivastigmiin ega selle dekarbamüülitud metaboliit ei kuhju. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et nikotiini tarbimine suurendab Alzheimeri tõvega patsientidel rivastigmiini suukaudset kliirensit 23% võrra ($n = 75$ suitsetajat ja 549 mitesuitsetajat) pärast rivastigmiini suukaudsete kapslite annuseid kuni 12 mg/päevas.

Eakad

Rivastigmiini biosaadavus on eakatel suurem kui tervetel noortel vabatahtlikel. Alzheimeri tõvega patsientidel vanuses 50 kuni 92 eluaastat ei olnud eaga seotud muutusi biosaadavuse osas.

Maksapuudulikkus

Kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega patsientidel oli rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% suurem ning rivastigmiini AUC enam kui kaks korda suurem kui tervetel.

Neerupuudulikkus

Rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC olid keskmise neerupuudulikkusega patsientidel rohkem kui kaks korda suuremad kui tervetel. Raske neerupuudulikkusega patsientidel aga ei ilmnenud muutusi $C_{\max}$ ja AUC osas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud rottidel, hiirtel ja koertel näitasid vaid tugevama farmakoloogilise toimega seotud mõju. Sihtorgani toksilisust ei täheldatud. Kasutatud loomudelite tundlikkuse tõttu ei saavutatud loomkatsetes inimestel kasutatud ravimikontsentratsiooni ohutuse piire.

Rivastigmiin ei olnud standardsetes *in vitro* ja *in vivo* testides mutageenne, va inimese perifeersete lümfotsüütide kromosomaalse aberratsiooni testis annustes 10^4 suuremad kui maksimaalne kliiniline kontsentratsioon. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne. Peamisel metaboliidil NAP226-90 ei täheldatud samuti genotoksilist toimet.

Hiirtel ja rottidel ei leitud maksimaalse talutava annuse juures viiteid kartsinogeensusele, kuigi rivastigmiini ja selle metaboliitide kontsentratsioon olid inimesele mõeldud näitajatest madalamad. Inimese kehapiindalale normaliseerimisel olid rivastigmiini ja selle metaboliitide kontsentratsioonid ligikaudu samaväärsed inimesele soovitatud maksimaalse annusega 12 mg päevas, kuid võrreldes inimese maksimaalse annusega saavutati loomadel 6-kordne ekspositsioon.

Loomadel läbib rivastigmiin platsenta ja eritub rinnapiima. Tiinetel rottidel ja küülikutel suukaudsete ravimivormidega tehtud uuringud ei viidanud rivastigmiini teratogeensusele. Isastel ja emastel rottidel suukaudsete ravimvormidega tehtud uuringutes ei täheldatud vanemate ega järglaste põlvkonnas rivastigmiini kõrvaltoimeid viljakusele ega reproduktsioonivõimele.

Küülikute uuringus tuvastati, et rivastigmiin võib tekitada kerget silma/limaskesta ärritust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

- Naatriumbensoaat
- Sidrunhape
- Naatriumtsitraat
- Kinoliinkollane (E104)
- Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kasutage Rivastigmine 1 A Pharma suukaudne lahus ära 1 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Hoida püstiasendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

III tüüpi merevaikkollasest klaasist pudel, millel on lastekindel kork, vedelikuni ulatuv toru ning aluskork. 50 ml või 120 ml pudel. Suukaudse lahuse pakendis on kaasas plastümbrises annustamissüstal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadihävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajalik kogus lahust võetakse pudelist kaasasoleva annustamissüstlaga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/585/017

EU/1/09/585/018

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.12.2009

Müügiloa esmase uuendamise kuupäev: 19.08.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Kõvad želatiinikapslid

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksamaa

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

Suukaudne lahus

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Saksamaa

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim, mis on mõeldud kasutamiseks kindlas erivaldkonnas (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et enne ravimi turule toomist ja kogu selle kasutuse ajaks on välja töötatud funktsioneeriv ravimi ohutusjärelvalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1.

Perioodilised ohutusaruanded

Rivastigmine 1 A Pharma perioodiliste ohutusaruannete tsükkel ristviidatud tootele Exelon, kui ei ole ette nähtud teisiti.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ALU/PVC BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg kõvakapslid

rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 1,5 mg rivastigmiini (vesiniktartraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kapsel neelatakse purustamata ja avamata kujul tervena alla. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Peroraalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALU/PVC BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg kõvakapslid
rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

1 A Pharma GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ALU/PVC BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg kõvakapslid

rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 3 mg rivastigmiini (vesiniktartraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsel neelatakse purustamata ja avamata kujul tervena alla. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Peroraalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALU/PVC BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg kõvakapslid
rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

1 A Pharma GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ALU/PVC BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg kõvakapslid

rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 4,5 mg rivastigmiini (vesiniktartraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsel neelatakse purustamata ja avamata kujul tervena alla. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Peroraalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALU/PVC BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg kõvakapslid
rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

1 A Pharma GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ALU/PVC BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg kõvakapslid

rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 6 mg rivastigmiini (vesiniktartraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsel neelatakse purustamata ja avamata kujul tervena alla. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Peroraalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALU/PVC BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg kõvakapslid
rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

A Pharma GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KLAASPUDELI KARP**
KLAASPUDELI SILT**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml suukaudne lahus

rivastigmiin (vesiniktartraadina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 2 mg rivastigmiini (vesiniktartraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoaati (E 211). Täiendavat teavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

50 ml suukaudne lahus

120 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Peroraalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast avamist: 1 kuu

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.
Hoida püstiasendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ainult karbil:
Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ainult karbil:
Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ainult karbil:

PC

SN

NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg kõvakapslid

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg kõvakapslid

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg kõvakapslid

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg kõvakapslid

rivastigmiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivastigmine 1 A Pharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivastigmine 1 A Pharma võtmist
3. Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivastigmine 1 A Pharma ja milleks seda kasutatakse

Rivastigmine 1 A Pharma's sisalduv toimeaine on rivastigmiin.

Rivastigmine 1 A Pharma kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse koliinesteraasi inhibiitoriteks.

Alzheimeri dementsusega või Parkinsoni tõvega kaasuva dementsusega patsientidel hävinevad osad aju närvirakud, mille tulemusena on neurotransmitteri atsetüülkoliini (aine, mis aitab närvirakkudel omavahel suhelda) tase madal. Rivastigmiin blokeerib atsetüülkoliini lõhustavaid ensüüme: atsetüülkoliinesteraasi ja butüüülkoliinesteraasi. Nende ensüümide blokeerimisega aitab Rivastigmine 1 A Pharma tõsta ajus atsetüülkoliini taset, mis aitab vähendada Alzheimeri tõve ja Parkinsoni tõvega kaasuva dementsuse sümptomeid.

Rivastigmine 1 A Pharma't kasutatakse täiskasvanud patsientidel kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri dementsuse – progressiivne ajuhäire, mis pikkamisi mõjutab mälu, intellektuaalseid võimeid ja käitumist –raviks. Kapsleid ja suukaudset lahust võib kasutada ka Parkinsoni tõvega täiskasvanud patsientidel dementsuse raviks.

2. Mida on vaja teada enne Rivastigmine 1 A Pharma võtmist

Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohi võtta

- kui olete rivastigmiini (Rivastigmine 1 A Pharma toimeaine) või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem tekkinud nahareaktsioone, mis viitavad rivastigmiiniga seotud allergilisele kontaktdermatiidile.

Kui see kehtib teie kohta, teavitage sellest oma arsti ja ärge Rivastigmine 1 A Pharma't võtke.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivastigmine 1 A Pharma võtmist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil esinevad või on kunagi esinenud südameprobleeme, nagu näiteks rütmihäired, aeglane südame löögisagedus, QTc-intervalli pikenemine, QTc-intervalli pikenemine perekonnas, *torsade de pointes*, või kui teil on veres madal kaaliumi või magneesiumi tase.
- kui teil on või on kunagi olnud äge maohaavand.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud urineerimisraskusi.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud krampe.
- kui teil on või on kunagi olnud astma või raske kopsuhaigus.
- kui teil on või on kunagi olnud neerutalitluse langus.
- kui teil on või on kunagi olnud maksatalitluse langus.
- kui teil esineb värisemist.
- kui teil on madal kehakaal.
- kui teil esinevad seedetrakti häired nagu halb enesetunne (iiveldus), haiglane olek (oksendamine) ja kõhulahtisus. Kui oksendamine ja kõhulahtisus kestavad pikka aega, võib teil tekkida dehüdratsioon (kaotate liiga palju vedelikku).

Kui teil esineb ükski nimetatud kõrvaltoimetest, võib teie arst pidada vajalikuks teostada põhjalikumat järelvalvet ravimi kasutamise ajal.

Kui te pole Rivastigmine 1 A Pharma't rohkem kui rohkem kui kolme päeva jooksul võtnud, ärge võtke Rivastigmine 1 A Pharma't järgmist annust enne arstiga rääkimata.

Lapsed ja noorukid

Puudub Rivastigmine 1 A Pharma asjakohane kasutus lastel ja noorukitel Alzheimeri tõve ravis.

Muud ravimid ja Rivastigmine 1 A Pharma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohi võtta samaaegselt teiste samatoimeliste ravimitega. Rivastigmine 1 A Pharma'l võib esineda koostoimeid antikoliinergiliste ravimitega (ravimid, mida kasutatakse kõhukrampide või spasmi raviks, Parkinsoni tõve raviks või merehaiguse vältimiseks).

Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohi kasutada üheaegselt metoklopramiidiga (iivelduse ja oksendamise leevendamiseks või ärahoidmiseks kasutatav ravim). Nende kahe ravimi kooskasutamine võib põhjustada näiteks liikmete jäikust ja käte värisemist.

Kui peate Rivastigmine 1 A Pharma võtmise ajal minema operatsioonile, rääkige oma arstile ravimi kasutamisest enne narkoosi saamist, sest Rivastigmine 1 A Pharma võib osade lihaselõõgastite toimet narkoosi ajal tugevdada.

Olge ettevaatlik, kui Rivastigmine 1 A Pharma't võetakse koos beetablokaatoritega (ravimid, nt atenolool, millega ravitakse hüpertensiooni, stenokardiat ja muid südamehaigusi). Nende kahe ravimi kooskasutamine võib põhjustada südame töö aeglustumist (bradükardia), mis tekitab minestamist või teadvuse kadu.

Olge ettevaatlik, kui Rivastigmine 1 A Pharma't võetakse koos muude ravimitega, mis mõjutavad teie südamerütmi või selle elektrilist aktiivsust (QT-intervalli pikenemine).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse korral tuleb kaaluda Rivastigmine 1 A Pharma kasutamise eeliseid võrreldes selle võimaliku mõjuga lootele. Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohiks raseduse ajal kasutada ilma tungiva vajaduseta.

Te ei tohi Rivastigmine 1 A Pharma'ga ravi ajal imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arst ütleb teile, kas teie haigus võimaldab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada.

Rivastigmine 1 A Pharma võib põhjustada pearinglust ja unisust, seda peamiselt ravi alustamisel või annuse suurendamisel. Kui teil tekib pearinglus või unisus, ärge juhtige autot, töötage masinatega ega sooritage muid tähelepanu nõudvaid tegevusi.

3. Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas ravi alustada

Arst ütleb, milline Rivastigmine 1 A Pharma annus manustada.

- Ravi alustatakse tavaliselt madala annusega.
- Arst tõstab aeglaselt ravi annust, olenevalt teie ravivastusest.
- Kõrgeim ööpäevane annus on 6 mg, (vastab 3 ml), mis tuleb võtta kaks korda päevas.

Arst kontrollib regulaarselt, kuidas ravim teile toimib. Ravimi kasutamise ajal jälgib arst ka teie kehakaalu.

Kui te ei ole rohkem kui kolme päeva jooksul Rivastigmine 1 A Pharma't võtnud, ärge võtke järgmist annust enne arstiga rääkimist.

Ravimi võtmine

- Informeerige oma hooldajat Rivastigmine 1 A Pharma kasutamisest.
- Maksimaalse raviefekti saamiseks tuleb ravimit võtta iga päev.
- Võtke Rivastigmine 1 A Pharma't kaks korda päevas toiduga (hommikuti ja õhtuti).
- Neelake kapslid alla tervelt koos vedelikuga.
- Ärge avage ega purustage kapsleid.

Kui te võtate Rivastigmine 1 A Pharma't rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Rivastigmine 1 A Pharma't kogemata rohkem kui peaksite, informeerige sellest oma arsti.

Te võite vajada arstiabi. Osadel juhtudel on liiga suure Rivastigmine 1 A Pharma annuse võtmisel tekkinud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõrge vererõhk ja hallutsinatsioonid. Tekkida võivad ka aeglane südametöö ja võite minestada.

Kui te unustate ravimit Rivastigmine 1 A Pharma't võtta

Kui olete unustanud Rivastigmine 1 A Pharma't võtta, oodake ning võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla kõrgem ravi alustamisel või annuse suurendamise järgselt. Tavaliselt need kõrvaltoimed kaovad aeglaselt kuni keha ravimiga kohaneb.

Väga sage (mõjutab rohkem kui ühte inimest 10-st)

- pearinglus
- isutus
- maohäired – halb enesetunne (iiveldus) või haigus (oksendamine), kõhulahtisus

Sage (mõjutab kuni ühte inimest 10-st)

- ärevus
- higistamine
- peavalu
- kõrvetised
- kehakaalu langus
- kõhuvalu
- agiteeritus
- nõrkus või väsimus
- üldine halb enesetunne
- värisemine või segasus
- söögiisu vähenemine
- õudusunenäod

Aeg-ajalt (mõjutab kuni ühte inimest 100-st)

- depressioon
- unehäired
- minestamine või juhuslik kukkumine
- maksafunktsiooni muutus

Harv (mõjutab kuni ühte patsienti 1000-st)

- rinnakuvalu
- lööve, nahasügelus
- hood (krambid)
- mao- või soolehaavand

Väga harv (mõjutab kuni ühte patsienti 10000-st)

- kõrge vererõhk
- kuseteede infektsioon
- nägemismeelepetted (hallutsinatsioonid)
- südame rütmihäired näiteks kiire või aeglane rütm
- seedekulgla verejooks - halb enesetunne või veri väljaheites
- kõhunäärme põletik - sümptomiteks on tugev ülakõhuvalu, halb enesetunne (iiveldus) või haigus (oksendamine)
- Parkinsoni tõvele sarnaste sümptomite teke või süvenemine – lihasjäikus, liikumiskõhustus

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- väga halb enesetunne (oksendamine) võib põhjustada rebendeid õõnes, mis ühendab suud maoga (söögitoru)
- dehüdratsioon (kaotate liiga palju vedelikku)
- maksahäired (nahakollasus, silmavalgete kollaseks muutumine, ebatavaliselt tume uriin või teadmata põhjusega iiveldus, oksendamine, väsimus ja isutus)
- agressioon, rahutus
- südame rütmihäired
- Pisa sündroom (seisund, millega kaasneb tahtmatu lihaste kokkutõmme koos keha ja pea ebanormaalse painutusega ühele küljele)

Dementsuse ja Parkinsoni tõvega patsiendid

Nendel patsientidel esinevad osad kõrvaltoimed sagedamini. Neil esinevad ka mõned lisakõrvaltoimed:

Väga sage (võib mõjutada kuni ühte patsienti 10-st)

- värinad
- minestamine
- juhuslik kukkumine

Sage (võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st)

- ärevus
- rahutus
- aeglane ja kiire südametöö
- unehäired
- liigne sülje-eritus ja dehüdreerumine
- ebatavaliselt aeglased või kontrollimatud liigutused
- Parkinsoni tõvele sarnaste sümptomite teke või süvenemine – lihasjäikus, liikumiskasvus ja lihasnõrkus

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni ühte inimest 100-st)

- ebaregulaarne südamerütm ja halb liigutuste kontroll

Teised transdermaalse plaastri kõrvaltoimed ja kõvakapsli kõrvaltoimed:

Sage (võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st)

- palavik
- raske segasusseisund
- uriinipidamatus (võimetus uriini kinni pidada)

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni ühte inimest 100-st)

- hüperaktiivsus (aktiivsuse kõrge tase, rahutus)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergiline reaktsioon, nt villid või nahapõletik, plaastri kasutuskohas

Kui tekib mõni nendest kõrvaltoimetest, võtke ühendust oma arstiga, kuna võite vajada meditsiinilist abi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit Rivastigmine 1 A Pharma't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni: / EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivastigmine 1 A Pharma sisaldab

- Toimeaine on rivastigmiin.
- Teised koostisosad on hüpromelloos, magneesiumstearaat, mikrokristalne tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, želatiin, kollane raudoksiid, punane raudoksiid, titaandioksiid ja šellak.

Iga Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg kapsel sisaldab 1,5 mg rivastigmiini.
Iga Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg kapsel sisaldab 3 mg rivastigmiini.
Iga Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg kapsel sisaldab 4,5 mg rivastigmiini.
Iga Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg kapsel sisaldab 6 mg rivastigmiini.

Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma välja näeb ja pakendi sisu

- Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg kõvakapslid, mis sisaldavad beeži kuni helekollast pulbrit, on kollase kaanekese ja kollase põhiosaga ning kapsli põhiosale on punasega trükitud „RIV 1,5 mg“.
- Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg kõvakapslid, mis sisaldavad beeži kuni helekollast pulbrit, on oranži kaanekese ja oranži põhiosaga ning kapsli põhiosale on punasega trükitud „RIV 3 mg“.
- Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg kõvakapslid, mis sisaldavad beeži kuni helekollast pulbrit, on punase kaanekese ja punase põhiosaga ning kapsli põhiosale on valgega trükitud „RIV 4,5 mg“.
- Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg kõvakapslid, mis sisaldavad beeži kuni helekollast pulbrit, on punase kaanekese ja oranži põhiosaga ning kapsli põhiosale on punasega trükitud „RIV 6 mg“.

Kapslid on pakendatud kolmes eri suuruses (28, 56 või 112 kapslit) blisterpakenditesse, kuid neid kõiki ei pruugi teie riigis saadaval olla.

Müügiloo hoidja

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Hrvatska

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml suukaudne lahus rivastigmiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arst või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivastigmine 1 A Pharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivastigmine 1 A Pharma võtmist
3. Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivastigmine 1 A Pharma ja milleks seda kasutatakse

Rivastigmine 1 A Pharma's sisalduv toimeaine on rivastigmiin.

Rivastigmine 1 A Pharma kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse koliinesteraasi inhibiitoriteks. Alzheimeri dementsusega või Parkinsoni tõvega kaasuva dementsusega patsientidel hävinevad osad aju närvirakud, mille tulemusena on neurotransmitteri atsetüülkoliini (aine, mis aitab närvirakkudel omavahel suhelda) tase madal. Rivastigmiin blokeerib atsetüülkoliini lõhustavaid ensüüme: atsetüülkoliinesteraasi ja butüüülkoliinesteraasi. Nende ensüümide blokeerimisega aitab Rivastigmine 1 A Pharma tõsta ajus atsetüülkoliini taset, mis aitab vähendada Alzheimeri tõve ja Parkinsoni tõvega kaasuva dementsuse sümptomeid.

Rivastigmine 1 A Pharma kasutatakse täiskasvanud patsientidel kerge kuni keskmise raskusega Alzheimeri dementsuse – progressiivne ajuhäire, mis pikkamisi mõjutab mälu, intellektuaalseid võimeid ja käitumist –raviks. Kapsleid ja suukaudset lahust võib kasutada ka Parkinsoni tõvega täiskasvanud patsientidel dementsuse raviks.

2. Mida on vaja teada enne Rivastigmine 1 A Pharma võtmist

Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohi võtta

- kui olete rivastigmiini (Rivastigmine 1 A Pharma toimeaine) või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem tekkinud nahareaktsioone, mis viitavad rivastigmiiniga seotud allergilisele kontaktdermatiidile.

Kui see kehtib teie kohta, teavitage sellest oma arsti ja ärge Rivastigmine 1 A Pharma't võtke.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivastigmine 1 A Pharma võtmist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil esinevad või on kunagi esinenud südameprobleeme, nagu näiteks rütmihäired, aeglane südame löögisagedus, QTc-intervalli pikenemine, QTc-intervalli pikenemine perekonnas, *torsade de pointes*, või kui teil on veres madal kaaliumi või magneesiumi tase.
- kui teil on või on kunagi olnud äge maohaavand.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud urineerimisraskusi.

- kui teil esineb või on kunagi esinenud krampe.
- kui teil on või on kunagi olnud astma või raske kopsuhaigus.
- kui teil on või on kunagi olnud neerutalitluse langus.
- kui teil on või on kunagi olnud maksatalitluse langus.
- kui teil esineb värisemist.
- kui teil on madal kehakaal.
- kui teil esinevad seedetrakti häired nagu halb enesetunne (iiveldus), haiglane olek (oksendamise) ja kõhulahtisus. Kui oksendamine ja kõhulahtisus kestavad pikka aega, võib teil tekkida dehüdratsioon (kaotate liiga palju vedelikku).

Kui teil esineb ükski nimetatud kõrvaltoimetest, võib teie arst pidada vajalikuks teostada põhjalikumat järelvalvet ravimi kasutamise ajal.

Kui te pole Rivastigmine 1 A Pharma't rohkem kui kolme päeva jooksul võtnud, ärge võtke Rivastigmine 1 A Pharma järgmist annust enne arstiga rääkimata.

Lapsed ja noorukid

Puudub Rivastigmine 1 A Pharma asjakohane kasutus lastel ja noorukitel Alzheimeri tõve ravis.

Muud ravimid ja Rivastigmine 1 A Pharma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohi võtta samaaegselt teiste samatoimeliste ravimitega. Rivastigmine 1 A Pharma'l võib esineda koostoimeid antikoliinergiliste ravimitega (ravimid, mida kasutatakse kõhukrampide või spasimide raviks, Parkinsoni tõve raviks või merehaiguse vältimiseks).

Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohi kasutada üheaegselt metoklopramiidiga (iivelduse ja oksendamise leevendamiseks või ärahoidmiseks kasutatav ravim). Nende kahe ravimi kooskasutamine võib põhjustada näiteks liikmete jäikust ja käte värisemist.

Kui peate Rivastigmine 1 A Pharma võtmise ajal minema operatsioonile, rääkige oma arstile ravimi kasutamisest enne narkoosi saamist, sest Rivastigmine 1 A Pharma võib osade lihasedõõgastite toimet narkoosi ajal tugevdada.

Olge ettevaatlik, kui Rivastigmine 1 A Pharma't võetakse koos beetablokaatoritega (ravimid, nt atenolool, millega ravitakse hüpertensiooni, stenokardiat ja muid südamehaigusi). Nende kahe ravimi kooskasutamine võib põhjustada südame töö aeglustumist (bradükardia), mis tekitab minestamist või teadvuse kadu.

Olge ettevaatlik, kui Rivastigmine 1 A Pharma't võetakse koos muude ravimitega, mis mõjutavad teie südamerütmi või selle elektrilist aktiivsust (QT-intervalli pikenemine).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse korral tuleb kaaluda Rivastigmine 1 A Pharma kasutamise eeliseid võrreldes selle võimaliku mõjuga lootele. Rivastigmine 1 A Pharma't ei tohiks raseduse ajal kasutada ilma tungiva vajaduseta.

Te ei tohi Rivastigmine 1 A Pharma'ga ravi ajal imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arst ütleb teile, kas teie haigus võimaldab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada.

Rivastigmine 1 A Pharma võib põhjustada pearinglust ja unisust, seda peamiselt ravi alustamisel või annuse suurendamisel. Kui teil tekib pearinglus või unisus, ärge juhtige autot, töötage masinatega ega sooritage muid tähelepanu nõudvaid tegevusi.

Rivastigmine 1 A Pharma sisaldab bensoaati ja naatriumi

Ravim sisaldab 1 mg bensoehapet ühes suukaudse lahuse milliliitris.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes suukaudse lahuse milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas ravi alustada

Arst ütleb, milline Rivastigmine 1 A Pharma annus manustada.

- Ravi alustatakse tavaliselt madala annusega.
- Arst tõstab aeglaselt ravi annust, olenevalt teie ravivastusest.
- Kõrgeim ööpäevane annus on 6 mg (vastab 3 ml), mis tuleb võtta kaks korda päevas.

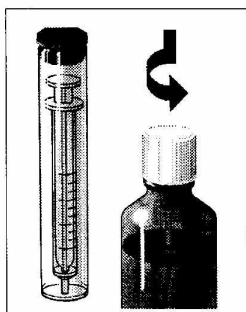
Arst kontrollib regulaarselt, kuidas ravim teile toimib. Ravimi kasutamise ajal jälgib arst ka teie kehakaalu.

Kui te ei ole rohkem kui kolme päeva jooksul Rivastigmine 1 A Pharma't võtnud, ärge võtke järgmist annust enne arstiga rääkimist.

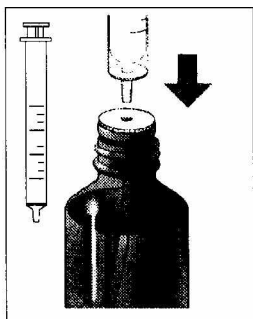
Ravimi võtmine

- Informeerige oma hooldajat Rivastigmine 1 A Pharma kasutamisest.
- Maksimaalse raviefekti saamiseks, tuleb ravimit võtta iga päev.
- Võtke Rivastigmine 1 A Pharma't kaks korda päevas toiduga (hommikuti ja õhtuti).

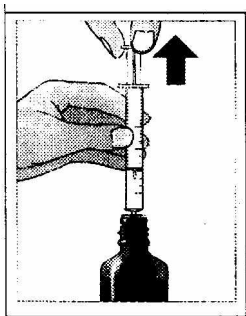
Kuidas seda ravimit kasutada



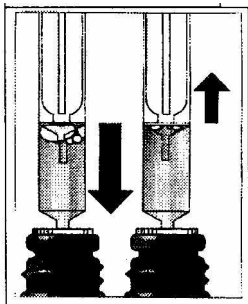
1. Pudeli ja süstla kasutamiseks ettevalmistamine
 - Võtke annustamissüstal kaitsekestast välja.
 - Pudeli avamiseks vajutage lastekindlat korki ning pöörake seda samaaegselt.



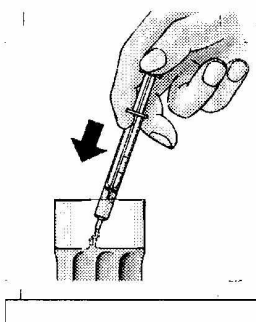
2. Süstla viimine pudelisse
 - Asetage süstla ots valge aluskorgi avasse.



3. Süstla täitmine
 - Tõmmake pudelist ettenähtud kogus Rivastigmine 1 A Pharma suukaudset lahust.



4. Õhumullide eemaldamine
 - Vajutage ja tõmmake mõned korrad süstla kolbi, kuni suured õhumullid kaovad.
 - Mõned väikesed mullid võivad süstlas olevasse lahusesse jääda, see ei mõjuta saadavat annust.
 - Kontrollige lahuse annust.
 - Eemaldage süstal pudelilt.



5. Ravimi võtmine
 - Neelake ravim otse süstlast.
 - Te võite ravimi lisada ka väikesele klaasitäiele veele, segage ja jooge kogu lahus.



6. Pärast süstla kasutamist
 - Pühkige süstla välispind puhta lapiga.
 - Asetage süstal tagasi kaitsekesta.
 - Sulgege pudel lastekindla korgiga.

Kui te võtate Rivastigmine 1 A Pharma't rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Rivastigmine 1 A Pharma't kogemata rohkem kui peaksite, informeerige sellest oma arsti. Te võite vajada arstiabi. Osadel juhtudel on liiga suure Rivastigmine 1 A Pharma annuse võtmisel tekkinud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõrge vererõhk ja hallutsinatsioonid. Tekkida võivad ka aeglane südametöö ja võite minestada.

Kui te unustate ravimit Rivastigmine 1 A Pharma't võtta

Kui olete unustanud Rivastigmine 1 A Pharma't võtta, oodake ning võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arst või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla kõrgem ravi alustamisel või annuse suurendamise järgselt. Tavaliselt need kõrvaltoimed kaovad aeglaselt kuni keha ravimiga kohaneb.

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st)

- pearinglus
- isutus
- maohäired – halb enesetunne (iiveldus) või haigus (oksendamine), kõhulahtisus

Sage (võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st)

- ärevus
- higistamine
- peavalu
- kõrvetised
- kehakaalu langus
- kõhuvalu
- agiteeritus
- nõrkus või väsimus
- üldine halb enesetunne
- värisemine või segasus
- söögijäätmete vähenemine
- õudusunenäod

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni ühte inimest 100-st)

- depressioon
- unehäired
- minestamine või juhuslik kukkumine
- maksafunktsiooni muutus

Harv (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000-st)

- rinnakuvalu
- lööve, nahasügelus
- hood (krambid)
- mao- või soolehaavand

Väga harv (võib mõjutada kuni ühte inimest 10000-st)

- kõrge vererõhk
- kuseteede infektsioon
- nägemismeelepetted (hallutsinatsioonid)
- südame rütmihäired näiteks kiire või aeglane rütm
- seedekulgla verejooks - halb enesetunne või veri väljaheites
- kõhunäärme põletik - sümptomiteks on tugev ülakõhuvalu, halb enesetunne (iiveldus) või haigus (oksendamine)
- Parkinsoni tõvele sarnaste sümptomite teke või süvenemine – lihasjäikus, liikumisraskus

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- väga halb enesetunne (oksendamine) võib põhjustada rebendeid õõnes, mis ühendab suud maoga (söögitoru)
- dehüdratsioon (kaotate liiga palju vedelikku)
- maksahäired (nahakollasus, silmavalgete kollaseks muutumine, ebatavaliselt tume uriin või teadmata põhjusega iiveldus, oksendamine, väsimus ja isutus)
- agressioon, rahutus
- südame rütmihäired
- Pisa sündroom (seisund, millega kaasneb tahtmatu lihaste kokkutõmme koos keha ja pea

ebanormaalse painutusega ühele küljele)

Dementsuse ja Parkinsoni tõvega patsiendid

Nendel patsientidel esinevad osad kõrvaltoimed sagedamini. Neil esinevad ka mõned lisakõrvaltoimed:

Väga sage (võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st)

- värinad
- minestamine
- juhuslik kukkumine

Sage (võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st)

- ärevus
- rahutus
- aeglane ja kiire südametöö
- unehäired
- liigne sülje-eritus ja dehüdreerumine
- ebataavaliselt aeglased või kontrollimatud liigutused
- Parkinsoni tõvele sarnaste sümptomite teke või süvenemine – lihasjäikus, liikumisraskus ja lihasnõrkus

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni ühte inimest 100-st)

- ebaregulaarne südamerütm ja halb liigutuste kontroll

Teised transdermaalse plaastri kõrvaltoimed, mis võivad ilmned suukaudse lahusega:

Sage (võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st)

- palavik
- raske segasusseisund
- uriinipidamatus (võimetus uriini kinni pidada)

Aeg-ajalt (mõjutab kuni ühte patsienti 100-st)

- hüperaktiivsus (aktiivsuse kõrge tase, rahutus)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergiline reaktsioon, nt villid või nahapõletik, plaastri kasutuskohal

Kui tekib mõni nendest kõrvaltoimetest, võtke ühendust oma arstiga, kuna võite vajada meditsiinilist abi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivastigmine 1 A PHARMA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit Rivastigmine 1 A Pharma't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni: / EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Hoida püstiasendis.

Kasutage Rivastigmine 1 A Pharma suukaudne lahus ära 1 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivastigmine 1 A Pharma sisaldab:

- Toimeaine on rivastigmiin. Iga ml sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 2 mg rivastigmiinalusele.
- Teised koostisosad on naatriumbensoaat, sidrunhape, naatriumtsitraat, kinoliinkollane (E104) ja puhastatud vesi.

Kuidas Rivastigmine 1 A Pharma välja näeb ja pakendi sisu

Rivastigmine 1 A Pharma suukaudne lahus on saadaval 50 ml või 120 ml läbipaistva kollaka lahusena (vastab 2 mg/ml rivastigmiin-alusele), mis asub merevaikkollases klaaspudelis, millel on lastekindel kork, tihend, vedelikuni ulatuv toru ja isesulguv aluskork. Suukaudse lahuse pakendis on kaasas plastümbrisest annustamissüstal.

Müügiloo hoidja

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Saksamaa

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Saksamaa

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Tel: +49 8024 908-3030
E-mail: medwiss@1apharma.com

България

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

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest

regaffairs.bg@sandoz.com

Tel.: + 36 1 430 2890

E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Na Pankráci 1724/129

CZ-14000 Praha 4 - Nusle

E-mail: office.cz@sandoz.com

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 København S

Danmark

Tlf: + 45 6395 1000

info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG

Industriestraße 25

D-83607 Holzkirchen

Tel: + 49 8024 908 0

E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Pärnu mnt 105

EE-11312 Tallinn

Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A

Centro Empresarial Parque Norte

Edificio Roble

C/ Serrano Galvache Nº 56

28033 Madrid

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

49, avenue Georges Pompidou

F-92593 Levallois-Perret Cedex

Tél: + 33 1 4964 4800

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz BV

Hospitaaldreef 29,

NL-1315 RC Almere

Tel: +31 36 5241600

E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 København S

Danmark

Tlf: + 45 6395 1000

info.norge@sandoz.com

Österreich

Österreich

Hexal GmbH

Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05

A-1020 Wien

Tel: +43 (0)1 480 56 03

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.

ul. Domaniewska 50 C

PL-02-672 Warszawa

Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.

Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,

Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0

2770-071 Paço de Arcos

Portugal

Tel: +351 211 964 000

România

SC Sandoz S.R.L.

Str Livezeni nr. 7A,

Târgu Mureş, 540472

Romania

Phone: +40 21 310 44 30

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Hrvatska

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet rivastigmiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Kirjanduse andmete põhjal, mis viitavad põhjuslikule seosele rivastigmiini ja pleurototoonuse vahel ning kirjeldavad kas nähtude taandumist ravimi ärajätmisel ja/või nende taasteket ravimi manustamise taasosalustamisel (sealhulgas mõnel juhul annusest sõltuvust) ning arvestades potentsiaalset klassiefekti, on soovitatav vastavalt muuta rivastigmiini sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet ja lisada kõrvaltoime „pleurototoonus”, mida tuntakse ka Pisa sündroomina.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Rivastigmiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et rivastigmiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.