

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 1,5 mg rivastigmiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valge kaas, millele on trükitud "R" ja valge keha, millele on trükitud "1.5"

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimer'i tõve sümptomaatiline ravi.

Idiopaatilise Parkinson'i tõvega kaasneva kerge kuni keskmise raskusega dementsuse sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama ja selle käiku kontrollima Alzheimer'i tõve (dementsuse) või Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Diagnoos tuleb panna kehtivatest ravijuhistest lähtuvalt. Ravi rivastigmiiniga tohib alustada ainult juhul, kui on olemas hooldaja, kes regulaarselt jälgib ravimpreparaadi võtmist.

Rivastigmiini manustatakse kaks korda ööpäevas, hommiku- ja õhtusöögi ajal. Kapslid neelatakse alla tervena.

Algannus:

1,5 mg kaks korda ööpäevas.

Raviannuse määramine

Algannuseks on 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Kui see annus on vähemalt kahe ravinädala jooksul olnud hästi talutav, võib annust suurendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas. Edasised annuste suurendamised 4,5 mg ja seejärel 6 mg-ni kaks korda ööpäevas eeldavad samuti viimati kasutatud annuse head talumist. Ajavahemik annuste suurendamise vahel peab olema vähemalt kaks nädalat.

Kui ravi ajal tekivad kõrvaltoimed (näiteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või isutus), kehakaalu langus või ekstrapüramidaalnähtude süvenemine (näiteks treemor) Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, võivad need mööduda ühe või enama annuse vahelejätmisel. Kui kõrvaltoimed püsivad, tuleks ööpäevast annust ajutiselt vähendada eelmise hästi talutud annuseni või lõpetada ravi.

Säilitusannus

Efektiivne annus on 3...6 mg kaks korda ööpäevas; maksimaalse ravitulemuse saamiseks tuleks kasutada suurimat hästi talutud annust. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 6 mg kaks korda ööpäevas.

Säilitusannuse kasutamist tuleks jätkata senikaua, kuni patsiendil on ravist kasu. Seetõttu tuleb rivastigmiiniist saadavat kliinilist tulemust hinnata regulaarselt. See on vajalik eelkõige patsientidel, kelle ravimiannus on väiksem kui 3 mg kaks korda ööpäevas. Kui säilitusannuse kasutamisel 3 kuu jooksul dementsuse sümptomid ei leevendu, tuleb ravi katkestada. Ravi katkestamist tuleks kaaluda ka siis, kui enam ei täheldata ravist saadavat kasu.

Individuaalset vastusreaktsiooni rivastigmiinile ei saa prognoosida. Paremat ravitulemust täheldati patsientidel, kellel Parkinson'i tõvega kaasnes mõõdukas dementsus. Parem oli ravitulemus ka nägemishallutsinatsioonidega Parkinson'i tõve patsientidel (vt lõik 5.1).

Platseeboga kontrollitud uuringutes on ravitoimet hinnatud kuni 6 kuud.

Ravi taasalgustamine:

Kui ravi on katkenud rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda taasalgustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel suurendada nagu eespool kirjeldatud.

Neeru- ja maksakahjustus:

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 kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed:

Rivastigmiini ei soovitata kasutada lastel.

4.3 Vastunäidustused

Selle ravimi kasutamine on vastunäidustatud järgmistel patsientidel

- ülitundlikkus toimeaine, teiste karbamaadi derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suuremate annuste kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt suurenevad. Kui ravi katkeb rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas, et vähendada ohtu kõrvaltoimete tekkeks (näiteks oksendamine).

Raviannuse määramine: kõrvaltoimeid (näiteks hüpertensioon ja hallutsinatsioonid Alzheimer'i dementsusega patsientidel ning ekstrapüramidaalsümptomite süvenemine, eriti treemor, Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel) on täheldatud vahetult pärast annuse suurendamist. Tekkinud kõrvaltoimed võivad taanduda pärast annuse vähendamist. Muudel juhtudel on rivastigmiini kasutamine lõpetatud (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.

Alzheimer'i tõvega naistel võib kehakaal väheneda. Koliinesteraasi inhibiitoreid, sealhulgas rivastigmiini, on nendel patsientidel seostatud kehakaalu langusega. Ravi ajal tuleb jälgida patsiendi kehakaalu.

Rivastigmiini raviga seotud tugeva oksendamise korral tuleb kohandada annust vastavalt soovitudele lõigus 4.2. Mõnedel juhtudel võib tugev oksendamine olla seotud söögitoru ruptuuriga (vt lõik 4.8). Need nähud ilmnesid pärast annuse suurendamist või rivastigmiini suurte annuste kasutamist.

Rivastigmiini tuleb manustada ettevaatusega siinussõlme nõrkuse sündroomi või südame juhtehäiretega (sinuatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad) patsientidele (vt lõik 4.8).

Rivastigmiin võib põhjustada maohappe sekretsiooni suurenemist. Ettevaatusega tuleb ravida ägeda mao- või kaksteistsõrmiku haavandiga või vastava soodumusega patsiente.

Koliinesteraasi inhibiitoreid tuleb määrata ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis astma või obstruktiivne kopsuhaigus.

Kolinomimeetikumide toimel võivad vallanduda või süveneda kusepeetus ja krampihood. Nende haiguste eelsoodumusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Rivastigmiini kasutamist Alzheimer'i tõve korral esineva või Parkinson'i tõvega kaasneva raskekujulise dementsusega, samuti teist tüüpi dementsusega või teiste mäluhäiretega (näiteks vanusega seotud kognitiivsed häired) patsientidel ei ole uuritud ning seetõttu kasutust selles patsientide populatsioonis ei soovitata.

Sarnaselt teistele kolinomimeetikumidele võib rivastigmiin vallandada või muuta tugevamaks ekstrapüramidaalsümptomid. Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel on täheldatud seisundi halvenemist (kaasa arvatud bradükineesia, düskineesia, kõndimishäired) ja treemori sagenemist ning intensiivistumist (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on nende nähtude tõttu rivastigmiinravi katkestatud (katkestamisi treemori tõttu oli näiteks 1,7% rivastigmiini ja 0% platseebo grupis). Neid kõrvaltoimeid on soovitatav kliiniliselt monitoorida.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksapuudulikkusega patsiente pole uuritud. Sellegipoolest võib Rivastigmine Teva't mainitud patsientide populatsioonis kasutada, kuid vajalik on nende hoolikas 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 tugevdada suksinüülkoliini tüüpi lihasrelaksantide toimet anesteesia ajal. Anestetikumide valimisel on soovitatav rakendada ettevaatust. Vajaduse korral võib kaaluda võimalikku annuse kohandamist või ajutist ravi katkestamist.

Farmakodünaamilistest toimetest lähtuvalt ei tohi rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetiliste ainete ning võimalik on mõju antikolinergiliste ravimpreparaatide aktiivsusele.

Uuringutes osalenud tervetel vabatahtlikel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid rivastigmiini ning digoksiini, varfariini, diasepaami või fluoksetiini vahel. Rivastigmiini manustamine ei mõjuta varfariini toimet pikenenud protrombiini aega. Digoksiini ja rivastigmiini samaaegsel manustamisel ei täheldatud kahjustavat toimet südame juhtesüsteemi.

Rivastigmiini metabolismi arvestades ei ole metaboolsed koostoimed teiste ravimpreparaatidega tõenäolised. Rivastigmiin võib aga pärssida teiste ainete butüüülkoliinesteraasi poolt vahendatud metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rivastigmiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Toimet viljakusele või embrüo või loote arengule täheldati rottidel ja küülikutel ainult emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Peri- ja postnataalsetes uuringutes rottidel täheldati tiinusaja pikenemist. Rivastigmiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Rivastigmiin eritub loomade piima. Ei ole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiini võtvad naised last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimer'i tõbi võib põhjustada autojuhtimise võime järk-järgulist kahjustumist või masinatega töötamise võime vähenemist. Lisaks võib rivastigmiin põhjustada pearinglust ja somnolentsust, seda peamiselt ravi alustamisel või annuse suurendamisel. Selle tulemusena omab rivastigmiin kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Seetõttu peab raviarst reeglipäraselt hindama rivastigmiinravi saavate dementsusega patsientide võimet juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on seedetrakti häired, sh iiveldus (38%) ja oksendamine (23%), mis tekkisid eelkõige annuse suurendamise ajal. Kliinilistes uuringutes olid naissoost patsiendid palju vastuvõtlikumad seedetrakti kõrvaltoimete tekke ja kehakaalu languse suhtes kui meessoost patsiendid.

Tabelis 1 toodud andmed kõrvaltoimete kohta on kogutud rivastigmiiniga ravitud Alzheimer'i tõve korral esineva dementsusega patsientidelt.

Tabelis 1 on kõrvaltoimed järjestatud MeDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on defineeritud kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia
Teadmata	Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Agitatsioon
Sage	Segasus
Sage	Ärevus
Aeg-ajalt	Unetus
Aeg-ajalt	Depressioon
Väga harv	Hallutsinatsioonid
Teadmata	Agressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	

Väga sage	Pearinglus
Sage	Peavalu
Sage	Somnolentsus
Sage	Treemor
Aeg-ajalt	Minestus
Harv	Krambid
Väga harv	Ekstrapüramidaalsümptomid (sh Parkinson'i tõve süvenemine)
Südame häired	
Harv	Stenokardia
Väga harv	Südame rütmihäired (näiteks bradükardia, atrioventrikulaarne blokaad, kodade fibrillatsioon ja tahhükardia)
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired	
Väga harv	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Väga sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Harv	Mao- ja kaksteistsõrmiku haavandid
Väga harv	Seedetrakti verejooks
Väga harv	Pankreatiit
Teadmata	Mõned söögitoru ruptuuriga seostatavad tugeva oksendamise juhud (vt lõik 4.4).
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	Maksa funktsionaalsete testide näitajate tõus
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Hüperhüdroos
Harv	Lööve
Teadmata	Kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja astenia
Sage	Halb enesetunne
Aeg-ajalt	Kukkumine
Uuringud	

Sage	Kehakaalu langus
------	------------------

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda ravitakse rivastigmiiniga.

Tabel 2

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Anoreksia
Sage	Vedelikukaotus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Sage	Ärevus
Sage	Rahutus
Teadmata	Agressioon
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Treemor
Sage	Pearinglus
Sage	Unisus
Sage	Peavalu
Sage	Parkinson'i tõve ägenemine
Sage	Bradükineesia
Sage	Düskineesia
Aeg-ajalt	Düstoonia
Südame häired	
Sage	Bradükardia
Aeg-ajalt	Kodade virvendus
Aeg-ajalt	Atrioventrikulaarne blokaad
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Sage	Liigne süljevoolus
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	

Sage	Hüperhüdroos
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Sage	Lihaste rigiidsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja asteenia
Sage	Ebanormaalne kõnnak

Tabelis 3 on toodud patsientide arv ja protsent 24-nädalases spetsiifilises rivastigmiini kliinilises uuringus esinenud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, kellel esinesid määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata parkinsonismi sümptomite ägenemisele.

Tabel 3

Määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel parkinsonismi sümptomite ägenemisele	Rivastigmiin n (%)	Platseebo n (%)
Kõik uuritud patsiendid	362 (100)	179 (100)
Kõik patsiendid kindla(te) tunnus(te)ga	99 (27,3)	28 (15,6)
Treemor	37 (10,2)	7 (3,9)
Kukkumine	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson'i tõbi (ägenemine)	12 (3,3)	2 (1,1)
Liigne süljevoolus	5 (1,4)	0
Düskineesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hüpokineesia	1 (0,3)	0
Häiritud liigutused	1 (0,3)	0
Bradükineesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Düstoonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Ebanormaalne kõnnak	5 (1,4)	0
Lihaste rigiidsus	1 (0,3)	0
Tasakaaluhäire	3 (0,8)	2 (1,1)
Lihask-skeleti jäikus	3 (0,8)	0
Kangestus	1 (0,3)	0
Motoorne düsfunktsioon	1 (0,3)	0

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamike tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud kliinilisi nähte või sümptomeid ning peaaegu kõik patsiendid jätkasid ravi rivastigmiiniga. Sümptomitena esines iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust, hüpertensiooni või hallutsinatsioone. Kuna koliinesteraasi inhibiitorid omavad

vagotoonset toimet südame löögisagedusele, võivad tekkida ka bradükardia ja/või minestus. Ühel juhul võeti sisse 46 mg; konservatiivse ravi järgselt paranes patsient täielikult 24 tunniga.

Ravi

Kuna rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja atsetüülkoliinesteraasi pärssimise kestus ligikaudu 9 tundi, ei soovitata asümptomaatilise üleannustamise korral järgneva 24 tunni jooksul rivastigmiini kasutada. Rasket iiveldust ja oksendamist põhjustava üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide kasutamist. Vajadusel tuleks teostada teiste kõrvaltoimete sümptomaatilist ravi.

Väga suure üleannustamise korral võib manustada atropiini. Algannusena on soovitatav manustada veeni 0,03 mg/kg atropiinsulfaati, edasised annused olenevad kliinilisest vastusreaktsioonist. Skopolamiini kasutamist antidoodina ei soovitata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: koliinesteraasi inhibiitorid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butüüülkoliinesteraasi inhibiitor, mille arvatavaks toimeks on kolinergilise närviimpulsi ülekande soodustamine säilinud funktsiooniga kolinergilistest neuronitest vabanenud atsetüülkoliini degradatsiooni aeglustamise tulemusena. Seega võib rivastigmiin parandada kolinergiliselt vahendatud kognitiivseid häireid dementsuse puhul, mis kaasnevad Alzheimer'i tõvega ja Parkinson'i tõvega.

Rivastigmiin moodustab märklaudensüümiga kovalentse sidemega kompleksi, inaktiveerides selle ajutiselt. Tervetel noortel meestel vähendab 3 mg suukaudne annus atsetüülkoliinesteraasi (AChE) aktiivsust liikvoris esimese 1,5 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajateni ligikaudu 9 tunni möödumisel maksimaalse pärssiva toime saavutamisest. Alzheimer'i tõvega patsientidel oli atsetüülkoliinesteraasi pärssimine liikvoris annusest sõltuv kuni annuseni 6 mg kaks korda ööpäevas, mis on suurim uuritud annus. Butüüülkoliinesteraasi aktiivsuse pärssimine liikvoris oli 14 rivastigmiinravi saanud Alzheimer'i tõvega patsiendil sarnane atsetüülkoliinesteraasiga saadud näitajale.

Alzheimer'i dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsuse kinnitamiseks on kasutatud kolme sõltumatut erialaspetsiifilist hindamismeetodit, mida rakendati kindlate ajavahemike järel kuuekuulistes raviperioodides. Nendeks olid ADAS-Cog (kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi), CIBIC-Plus (patsiendile laiahaardelise üldhinnangu andmine arsti poolt, hõlmab ka hooldajalt saadud andmeid) ja PDS (hooldajapoolne hinnang igapäevategevustele, sealhulgas isiklik hügieen, söömine, riietumine, kodutööd, näiteks poes käimine, orienteerumisevõime, rahaga seotud tegevused jne).

Uuritud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10–24.

Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsientide kohta kogutud andmed on toodud tabelis 4. Tulemused on saadud kahest fikseerimata annusega uuringust (kokku on korraldatud kolm kesket 26-nädalast mitmekeskuselist uuringut), kus osalesid kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõvega patsiendid. Kliiniliselt olulist paranemist defineeriti nendes uuringutes *a priori* ADAS-Cog vähemalt 4-punktilise paranemisena, CIBIC-Plus paranemisena ja PDS vähemalt 10%-lise paranemisena.

Lisaks on samas tabelis toodud *post-hoc* vastuse definitsioon. Sekundaarse vastusreaktsiooni definitsiooni järgi oli vajalik 4-punktiline või suurem paranemine ADAS-Cog osas ning mittehalvenemine CIBIC-Plus ja PDS osas. 6–12 mg grupis oli keskmine tegelik ööpäevane annus selle definitsiooni järgi 9,3 mg. Oluline on märkida, et sellel näidustusel kasutatud skaalad varieeruvad ja otsene võrdlus erinevate toimeainete vahel ei ole võimalik.

Tabel 4

	Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsiendid (%)			
	Ravitud patsiendid		Viimane hinnatud näitaja	
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–Cog osas, mille juures CIBIC–Plus ja PDS ei halvenenud	10*	6	12**	6

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

Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsust Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse puhul on näidatud 24-nädalases mitmekeskuselises topeltpimedas platseebo-kontrollitud baasuuringus ning sellele järgnenud 24-nädalases avatud lisauuringus. Uuringus osalesid patsiendid, kelle MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor oli 10–24. Efektiivsust tõestati regulaarsete intervallide järel 6-kuulise raviperioodi jooksul kahe iseseisva skaala abil, nagu on näidatud allpool tabelis 5: kognitiivsuse määr ADAS-Cog ja üldmäär ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabel 5

Parkinson'i tõvega kaasnev 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 algtaase ± SH	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	2,88 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF populatsioon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Keskmine algtaase ± SH	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	3,54 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaase ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

² Sobivuse keskmised andmed, analüüsi tegemiseks kasutati van Elteren'i testi.

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

Kuigi ravitulemus ilmnes kogu uuringu populatsioonis, selgus andmetest, et Parkinson'i tõvega kaasneva mõõduka dementsuse korral oli ravitulemus võrrelduna platseeboga suurim. Sarnast parimat ravitulemust täheldati nägemishallutsinatsioonidega patsientidel (vt tabel 6).

Tabel 6

Parkinson'i tõvega kaasnev dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo
	Nägemishallutsinatsioonidega patsiendid		Ilma nägemishallutsinatsioonideta patsiendid	
ITT + RDO populatsioon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Keskmine algtaase ± SH	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Kohandatud ravierinevus	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Mõõduka dementsusega patsiendid (MMSE 10-17)		Kerge dementsusega patsiendid (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatsioon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Keskmine algtaase ± SH	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Kohandatud ravierinevus	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaase ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivastigmiin imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1 tunniga. Seoses rivastigmiini mõjuga spetsiifilisele ensüümile on biosaadavuse suurenemine ligikaudu 1,5 korda suurem kui annuse suurenemisel oodata. Absoluutne biosaadavus pärast 3 mg annust on ligikaudu 36% ± 13%. Rivastigmiini võtmisel koos toiduga pikeneb imendumine (t_{max}) 90 minutit ning C_{max} väheneb ja AUC väärtus suureneb ligikaudu 30%.

Jaotumine

Rivastigmiinist seondub plasmavalkudega ligikaudu 40%. See läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja selle näiv jaotusruumala on vahemikus 1,8–2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmiin metaboliseeritakse peamiselt koliinesteraasi poolt vahendatud hüdrolyüsil kiiresti ja ulatuslikult (plasma poolväärtusaeg ligikaudu 1 tund) dekarbamüülitud metaboliidiks. *In vitro* pärsib nimetatud metaboliit atsetüülkoliinesteraasi minimaalselt (<10%). *In vitro* uuringute ja loomkatsete andmetel on peamised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismiga minimaalselt seotud. Rivastigmiini plasma kogukliirens oli pärast 0,2 mg intravenoosse annuse manustamist ligikaudu 130 l/h ja vähenes pärast 2,7 mg intravenoosset annust 70 l/h-ni.

Eritumine

Muutumatul kujul rivastigmiini ei ole uriinist sedastatud; metaboliitide eritumine neerude kaudu on peamine eliminatsioonitee. ^{14}C -rivastigmiini manustamise järgselt oli renaalne eliminatsioon kiire ja 24 tunni jooksul praktiliselt täielik (>90%). Alla 1% manustatud annusest eritub roojaga. Alzheimer'i tõvega patsientidel ei toimu rivastigmiini ega selle dekarbamüleeritud metaboliidi kuhjumist.

Eakad

Kuigi rivastigmiini biosaadavus on eakatel suurem kui noortel tervetel vabatahtlikel, ei näidanud uuringud Alzheimer'i patsientidega vanuses 50...92 aastat biosaadavuse muutusi seoses vanusega.

Maksakahjustusega isikud

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega isikutel oli rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% suurem ja rivastigmiini AUC üle kahe korra suurem kui tervetel isikutel.

Neerukahjustusega isikud

Mõõduka neerukahjustusega isikutel olid rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC rohkem kui kaks korda suuremad kui tervetel vabatahtlikel; raske neerukahjustusega isikutel aga ei esinenud muutusi rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC osas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel, hiirtel ja koertel täheldati vaid tugevnenud farmakoloogilisest toimest tingitud nähte. Organspetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Kuna katsetes kasutatud loomaliikide tundlikkus kolinergilise stimulatsiooni suhtes oli suur, ei õnnestunud kindlaks teha ohutuspiire inimesele.

Tavapärastes *in vitro* ja *in vivo* testides ei olnud rivastigmiin mutageense toimega, v.a kromosoomi aberratsiooni testid inimese perifeersete lümfotsüütidega annuses, mis ületas 10^4 korda kliiniliselt kasutatud maksimaalse annuse. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud uuringutes maksimaalse talutava annusega ei leitud viiteid kartsinogeensele toimele, kuigi rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus oli väiksem kui inimeste puhul. Kehapinnale ümber arvutades vastas rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus ligikaudu inimesel kasutatud maksimaalse annusega 12 mg ööpäevas saavutatud sisaldusele. Võrreldes aga inimese maksimaalse annusega, saavutati loomadel ligi 6-kordne tõus.

Loomadel läbib rivastigmiin platsentaarbarjääri ja eritub piima. Suukaudselt manustatud ravimi uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel ei andnud viiteid rivastigmiini teratogeensusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalne tselluloos
Hüpromelloos
Koloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)
Želatiin
Trükkimiseks kasutatud tint – Must S-1-17822/S-1-17823:
Šellak glasuur – 45%
Must raudoksiid

Ammooniumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- HDPE tabletipurk polüpropüleenkorgi ja induksioonkattega: 250 kapslit
- 28, 56 või 112 kapslit läbipaistvates PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates blistrites
- 50 x 1 kapslit PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates perforeeritud üksikannusega blistrites

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/513/001

EU/1/09/513/002

EU/1/09/513/003

EU/1/09/513/004

EU/1/09/513/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17/04/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 3 mg rivastigmiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kollakasroosat värvi kaas, millele on trükitud "R" ja kollakasroosat värvi keha, millele on trükitud "3"

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimer'i tõve sümptomaatiline ravi.

Idiopaatilise Parkinson'i tõvega kaasneva kerge kuni keskmise raskusega dementsuse sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama ja selle käiku kontrollima Alzheimer'i tõve (dementsuse) või Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Diagnoos tuleb panna kehtivatest ravijuhistest lähtuvalt. Ravi rivastigmiiniga tohib alustada ainult juhul, kui on olemas hooldaja, kes regulaarselt jälgib ravimpreparaadi võtmist.

Rivastigmiini manustatakse kaks korda ööpäevas, hommiku- ja õhtusöögi ajal. Kapslid neelatakse alla tervena.

Algannus

1,5 mg kaks korda ööpäevas.

Raviannuse määramine

Algannuseks on 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Kui see annus on vähemalt kahe ravinädala jooksul olnud hästi talutav, võib annust suurendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas. Edasised annuste suurendamised 4,5 mg ja seejärel 6 mg-ni kaks korda ööpäevas eeldavad samuti viimati kasutatud annuse head talumist. Ajavahemik annuste suurendamise vahel peab olema vähemalt kaks nädalat.

Kui ravi ajal tekivad kõrvaltoimed (näiteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või isutus), kehakaalu langus või ekstrapüramidaalnähtude süvenemine (näiteks treemor) Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, võivad need mööduda ühe või enama annuse vahelejätmisel. Kui kõrvaltoimed püsivad, tuleks ööpäevast annust ajutiselt vähendada eelmise hästi talutud annuseni või lõpetada ravi.

Säilitusannus

Efektiivne annus on 3...6 mg kaks korda ööpäevas; maksimaalse ravitulemuse saamiseks tuleks kasutada suurimat hästi talutud annust. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 6 mg kaks korda ööpäevas.

Säilitusannuse kasutamist tuleks jätkata senikaua, kuni patsiendil on ravist kasu. Seetõttu tuleb rivastigmiinist saadavat kliinilist tulemust hinnata regulaarselt. See on vajalik eelkõige patsientidel, kelle ravimiannus on väiksem kui 3 mg kaks korda ööpäevas. Kui säilitusannuse kasutamisel 3 kuu jooksul dementsuse sümptomid ei leevendu, tuleb ravi katkestada. Ravi katkestamist tuleks kaaluda ka siis, kui enam ei täheldata ravist saadavat kasu.

Individuaalset vastusreaktsiooni rivastigmiinile ei saa prognoosida. Paremat ravitulemust täheldati patsientidel, kellel Parkinson'i tõvega kaasnes mõõdukas dementsus. Parem oli ravitulemus ka nägemishallutsinatsioonidega Parkinson'i tõve patsientidel (vt lõik 5.1).

Platseeboga kontrollitud uuringutes on ravitoimet hinnatud kuni 6 kuud.

Ravi taasalustamine

Kui ravi on katkenud rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda taasalustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel suurendada nagu eespool kirjeldatud.

Neeru- ja maksakahjustus

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 kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Rivastigmiini ei soovitata kasutada lastel.

4.3 Vastunäidustused

Selle ravimi kasutamine on vastunäidustatud järgmistel patsientidel

- ülitundlikkus toimeaine, teiste karbamaadi derivaatide või ravimi ükskõik millise aine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suuremate annuste kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt suurenevad. Kui ravi katkeb rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas, et vähendada ohtu kõrvaltoimete tekkeks (näiteks oksendamine).

Raviannuse määramine: kõrvaltoimeid (näiteks hüpertensioon ja hallutsinatsioonid Alzheimer'i dementsusega patsientidel ning ekstrapüramidaalsümptomite süvenemine, eriti treemor, Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel) on täheldatud vahetult pärast annuse suurendamist. Tekkinud kõrvaltoimed võivad taanduda pärast annuse vähendamist. Muudel juhtudel on rivastigmiini kasutamine lõpetatud (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.

Alzheimer'i tõvega naistel võib kehakaal väheneda. Koliinesteraasi inhibiitoreid, sealhulgas rivastigmiini, on nendel patsientidel seostatud kehakaalu langusega. Ravi ajal tuleb jälgida patsiendi kehakaalu.

Rivastigmiini raviga seotud tugeva oksendamise korral tuleb kohandada annust vastavalt soovitudele lõigus 4.2. Mõnedel juhtudel võib tugev oksendamine olla seotud söögitoru ruptuuriga (vt lõik 4.8). Need nähud ilmnesid pärast annuse suurendamist või rivastigmiini suurte annuste kasutamist.

Rivastigmiini tuleb manustada ettevaatusega siinussõlme nõrkuse sündroomi või südame juhtehäiretega (sinuatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad) patsientidele (vt lõik 4.8).

Rivastigmiin võib põhjustada maohappe sekretsiooni suurenemist. Ettevaatusega tuleb ravida ägeda mao- või kaksteistsõrmiku haavandiga või vastava soodumusega patsiente. Koliinesteraasi inhibiitoreid tuleb määrata ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis astma või obstruktiivne kopsuhaigus.

Kolinomimeetikumide toimel võivad vallanduda või süveneda kusepeetus ja krampihood. Nende haiguste eelsoodumusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Rivastigmiini kasutamist Alzheimer'i tõve korral esineva või Parkinson'i tõvega kaasneva raskekujulise dementsusega, samuti teist tüüpi dementsusega või teiste mäluhäiretega (näiteks vanusega seotud kognitiivsed häired) patsientidel ei ole uuritud ning seetõttu kasutust selles patsientide populatsioonis ei soovitata.

Sarnaselt teistele kolinomimeetikumidele võib rivastigmiin vallandada või muuta tugevamaks ekstrapüramidaalsümptomid. Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel on täheldatud seisundi halvenemist (kaasa arvatud bradükineesia, düskineesia, kõndimishäired) ja treemori sagenemist ning intensiivistumist (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on nende nähtude tõttu rivastigmiinravi katkestatud (katkestamise treemori tõttu oli näiteks 1,7% rivastigmiini ja 0% platseebo grupis). Neid kõrvaltoimeid on soovitatav kliiniliselt monitoorida.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksapuudulikkusega patsiente pole uuritud. Sellegipoolest võib Rivastigmine Teva't mainitud patsientide populatsioonis kasutada, kuid vajalik on nende hoolikas 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 tugevdada suksinüülkoliini tüüpi lihasrelaksantide toimet anesteesia ajal. Anestetikumide valimisel on soovitatav rakendada ettevaatust. Vajaduse korral võib kaaluda võimalikku annuse kohandamist või ajutist ravi katkestamist.

Farmakodünaamilistest toimetest lähtuvalt ei tohi rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetiliste ainetega ning võimalik on mõju antikolinergiliste ravimpreparaatide aktiivsusele.

Uuringutes osalenud tervetel vabatahtlikel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid rivastigmiini ning digoksiini, varfariini, diasepaami või fluoksetiini vahel. Rivastigmiini manustamine ei mõjuta varfariini toimet pikenenud protrombiini aega. Digoksiini ja rivastigmiini samaaegsel manustamisel ei täheldatud kahjustavat toimet südame juhtesüsteemi.

Rivastigmiini metabolismi arvestades ei ole metaboolsed koostoimed teiste ravimpreparaatidega tõenäolised. Rivastigmiin võib aga pärssida teiste ainete butüülkoliinesteraasi poolt vahendatud metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rivastigmiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Toimet viljakusele või embrüo või loote arengule täheldati rottidel ja küülikutel ainult emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Peri- ja postnataalsetes uuringutes rottidel täheldati tiinusaja pikenemist. Rivastigmiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Rivastigmiin eritub loomade piima. Ei ole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiini võtvad naised last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimer'i tõbi võib põhjustada autojuhtimise võime järk-järgulist kahjustumist või masinatega töötamise võime vähenemist. Lisaks võib rivastigmiin põhjustada pearinglust ja somnolentsust, seda peamiselt ravi alustamisel või annuse suurendamisel. Selle tulemusena omab rivastigmiin kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Seetõttu peab raviarst reeglipäraselt hindama rivastigmiinravi saavate dementsusega patsientide võimet juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on seedetrakti häired, sh iiveldus (38%) ja oksendamine (23%), mis tekkisid eelkõige annuse suurendamise ajal. Kliinilistes uuringutes olid naissoost patsiendid palju vastuvõtlikumad seedetrakti kõrvaltoimete tekke ja kehakaalu languse suhtes kui meessoost patsiendid.

Tabelis 1 toodud andmed kõrvaltoimete kohta on kogutud rivastigmiiniga ravitud Alzheimer'i tõve korral esineva dementsusega patsientidelt.

Tabelis 1 on kõrvaltoimed järjestatud MeDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on defineeritud kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia
Teadmata	Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Agitatsioon
Sage	Segasus
Sage	Ärevus
Aeg-ajalt	Unetus
Aeg-ajalt	Depressioon
Väga harv	Hallutsinatsioonid
Teadmata	Agressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	

Väga sage	Pearinglus
Sage	Peavalu
Sage	Somnolentsus
Sage	Treemor
Aeg-ajalt	Minestus
Harv	Krambid
Väga harv	Ekstrapüramidaalsümptomid (sh Parkinson'i tõve süvenemine)
Südame häired	
Harv	Stenokardia
Väga harv	Südame rütmihäired (näiteks bradükardia, atrioventrikulaarne blokaad, kodade fibrillatsioon ja tahhükardia)
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired	
Väga harv	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Väga sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Harv	Mao- ja kaksteistsõrmiku haavandid
Väga harv	Seedetrakti verejooks
Väga harv	Pankreatiit
Teadmata	Mõned söögitoru ruptuuriga seostatavad tugeva oksendamise juhud (vt lõik 4.4).
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	Maksa funktsionaalsete testide näitajate tõus
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Hüperhüdroos
Harv	Lööve
Teadmata	Kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja astenia
Sage	Halb enesetunne
Aeg-ajalt	Kukkumine
Uuringud	

Sage	Kehakaalu langus
------	------------------

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda ravitakse rivastigmiiniga.

Tabel 2

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Anoreksia
Sage	Vedelikukaotus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Sage	Ärevus
Sage	Rahutus
Teadmata	Agressioon
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Treemor
Sage	Pearinglus
Sage	Unisus
Sage	Peavalu
Sage	Parkinson'i tõve ägenemine
Sage	Bradükineesia
Sage	Düskineesia
Aeg-ajalt	Düstoonia
Südame häired	
Sage	Bradükardia
Aeg-ajalt	Kodade virvendus
Aeg-ajalt	Atrioventrikulaarne blokaad
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Sage	Liigne süljevoolus
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	

Sage	Hüperhüdroos
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Sage	Lihaste rigiidsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja asteenia
Sage	Ebanormaalne kõnnak

Tabelis 3 on toodud patsientide arv ja protsent 24-nädalases spetsiifilises rivastigmiini kliinilises uuringus esinenud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, kellel esinesid määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata parkinsonismi sümptomite ägenemisele.

Tabel 3

Määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel parkinsonismi sümptomite ägenemisele	Rivastigmiin n (%)	Platseebo n (%)
Kõik uuritud patsiendid	362 (100)	179 (100)
Kõik patsiendid kindla(te) tunnus(te)ga	99 (27,3)	28 (15,6)
Treemor	37 (10,2)	7 (3,9)
Kukkumine	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson'i tõbi (ägenemine)	12 (3,3)	2 (1,1)
Liigne süljevoolus	5 (1,4)	0
Düskineesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hüpokineesia	1 (0,3)	0
Häiritud liigutused	1 (0,3)	0
Bradükineesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Düstoonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Ebanormaalne kõnnak	5 (1,4)	0
Lihaste rigiidsus	1 (0,3)	0
Tasakaaluhäire	3 (0,8)	2 (1,1)
Lihask-skeleti jäikus	3 (0,8)	0
Kangestus	1 (0,3)	0
Motoorne düsfunktsioon	1 (0,3)	0

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamike tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud kliinilisi nähte või sümptomeid ning peaaegu kõik patsiendid jätkasid ravi rivastigmiiniga. Sümptomitena esines iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust, hüpertensiooni või hallutsinatsioone. Kuna koliinesteraasi inhibiitorid omavad

vagotoonset toimet südame löögisagedusele, võivad tekkida ka bradükardia ja/või minestus. Ühel juhul võeti sisse 46 mg; konservatiivse ravi järgselt paranes patsient täielikult 24 tunniga.

Ravi

Kuna rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja atsetüülkoliinesteraasi pärssimise kestus ligikaudu 9 tundi, ei soovitata asümptomaatilise üleannustamise korral järgneva 24 tunni jooksul rivastigmiini kasutada. Rasket iiveldust ja oksendamist põhjustava üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide kasutamist. Vajadusel tuleks teostada teiste kõrvaltoimete sümptomaatilist ravi.

Väga suure üleannustamise korral võib manustada atropiini. Algannusena on soovitatav manustada veeni 0,03 mg/kg atropiinsulfaati, edasised annused olenevad kliinilisest vastusreaktsioonist. Skopolamiini kasutamist antidoodina ei soovitata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: koliinesteraasi inhibiitorid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butüürlkoliinesteraasi inhibiitor, mille arvatavaks toimeks on kolinergilise närviimpulsi ülekande soodustamine säilinud funktsiooniga kolinergilistest neuronitest vabanenud atsetüülkoliini degradatsiooni aeglustamise tulemusena. Seega võib rivastigmiin parandada kolinergiliselt vähendatud kognitiivseid häireid dementsuse puhul, mis kaasnevad Alzheimer'i tõvega ja Parkinson'i tõvega.

Rivastigmiin moodustab märklaudensüümiga kovalentse sidemega kompleksi, inaktiveerides selle ajutiselt. Tervetel noortel meestel vähendab 3 mg suukaudne annus atsetüülkoliinesteraasi (AChE) aktiivsust liikvoris esimese 1,5 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajateni ligikaudu 9 tunni möödumisel maksimaalse pärssiva toime saavutamisest. Alzheimer'i tõvega patsientidel oli atsetüülkoliinesteraasi pärssimine liikvoris annusest sõltuv kuni annuseni 6 mg kaks korda ööpäevas, mis on suurim uuritud annus. Butüürlkoliinesteraasi aktiivsuse pärssimine liikvoris oli 14 rivastigmiinravi saanud Alzheimer'i tõvega patsiendil sarnane atsetüülkoliinesteraasiga saadud näitajale.

Alzheimer'i dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsuse kinnitamiseks on kasutatud kolme sõltumatut erialaspetsiifilist hindamismeetodit, mida rakendati kindlate ajavahemike järel kuuekuulistest raviperioodides. Nendeks olid ADAS-Cog (kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi), CIBIC-Plus (patsiendile laiahaardelise üldhinnangu andmine arsti poolt, hõlmab ka hooldajalt saadud andmeid) ja PDS (hooldajapoolne hinnang igapäevategevustele, sealhulgas isiklik hügieen, söömine, riietumine, kodutööd, näiteks poes käimine, orienteerumisvõime, rahaga seotud tegevused jne).

Uuritud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10–24.

Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsientide kohta kogutud andmed on toodud tabelis 4. Tulemused on saadud kahest fikseerimata annusega uuringust (kokku on korraldatud kolm kesket 26-nädalast mitmekeskuselist uuringut), kus osalesid kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõvega patsiendid. Kliiniliselt olulist paranemist defineeriti nendes uuringutes *a priori* ADAS-Cog vähemalt 4-punktilise paranemisena, CIBIC-Plus paranemisena ja PDS vähemalt 10%-lise paranemisena.

Lisaks on samas tabelis toodud *post-hoc* vastuse definitsioon. Sekundaarse vastusreaktsiooni definitsiooni järgi oli vajalik 4-punktiline või suurem paranemine ADAS-Cog osas ning mittehalvenemine CIBIC-Plus ja PDS osas. 6–12 mg grupis oli keskmine tegelik ööpäevane annus selle definitsiooni järgi 9,3 mg. Oluline on märkida, et sellel näidustusel kasutatud skaalad varieeruvad ja otsene võrdlus erinevate toimeainete vahel ei ole võimalik.

Tabel 4

	Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsiendid (%)			
	Ravitud patsiendid		Viimane hinnatud näitaja	
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–Cog osas, mille juures CIBIC–Plus ja PDS ei halvenenud	10*	6	12**	6

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

Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsust Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse puhul on näidatud 24-nädalases mitmekeskuselises topeltpimedas platseebo-kontrollitud baasuuringus ning sellele järgnenud 24-nädalases avatud lisauuringus. Uuringus osalesid patsiendid, kelle MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor oli 10–24. Efektiivsust tõestati regulaarsete intervallide järel 6-kuulise raviperioodi jooksul kahe iseseisva skaala abil, nagu on näidatud allpool tabelis 5: kognitiivsuse määr ADAS-Cog ja üldmäär ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabel 5

Parkinson'i tõvega kaasnev 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 algtaase ± SH	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	2,88 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF populatsioon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Keskmine algtaase ± SH	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	3,54 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaase ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

² Sobivuse keskmised andmed, analüüsi tegemiseks kasutati van Elteren'i testi.

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

Kuigi ravitulemus ilmnes kogu uuringu populatsioonis, selgus andmetest, et Parkinson'i tõvega kaasneva mõõduka dementsuse korral oli ravitulemus võrrelduna platseeboga suurim. Sarnast parimat ravitulemust täheldati nägemishallutsinatsioonidega patsientidel (vt tabel 6).

Tabel 6

Parkinson'i tõvega kaasnev dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo
	Nägemishallutsinatsioonidega patsiendid		Ilma nägemishallutsinatsioonideta patsiendid	
ITT + RDO populatsioon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Keskmine algtaase ± SH	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Kohandatud ravierinevus	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Mõõduka dementsusega patsiendid (MMSE 10-17)		Kerge dementsusega patsiendid (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatsioon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Keskmine algtaase ± SH	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Kohandatud ravierinevus	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaase ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Rivastigmiin imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1 tunniga. Seoses rivastigmiini mõjuga spetsiifilisele ensüümile on biosaadavuse suurenemine ligikaudu 1,5 korda suurem kui annuse suurenemisel oodata. Absoluutne biosaadavus pärast 3 mg annust on ligikaudu 36% ± 13%. Rivastigmiini võtmisel koos toiduga pikeneb imendumine (t_{max}) 90 minutit ning C_{max} väheneb ja AUC väärtus suureneb ligikaudu 30%.

Jaotumine:

Rivastigmiinist seondub plasmavalkudega ligikaudu 40%. See läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja selle näiv jaotusruumala on vahemikus 1,8–2,7 l/kg.

Metabolism:

Rivastigmiin metaboliseeritakse peamiselt koliinesteraasi poolt vahendatud hüdrolyüsil kiiresti ja ulatuslikult (plasma poolväärtusaeg ligikaudu 1 tund) dekarbamüülitud metaboliidiks. *In vitro* pärsib nimetatud metaboliit atsetüülkoliinesteraasi minimaalselt (<10%). *In vitro* uuringute ja loomkatsete andmetel on peamised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismiga minimaalselt seotud. Rivastigmiini plasma kogukliirens oli pärast 0,2 mg intravenoosse annuse manustamist ligikaudu 130 l/h ja vähenes pärast 2,7 mg intravenoosset annust 70 l/h-ni.

Eritumine:

Muutumatul kujul rivastigmiini ei ole uriinist sedastatud; metaboliitide eritumine neerude kaudu on peamine eliminatsioonitee. ^{14}C -rivastigmiini manustamise järgselt oli renaalne eliminatsioon kiire ja 24 tunni jooksul praktiliselt täielik (>90%). Alla 1% manustatud annusest eritub roojaga. Alzheimer'i tõvega patsientidel ei toimu rivastigmiini ega selle dekarbamüleeritud metaboliidi kuhjumist.

Eakad:

Kuigi rivastigmiini biosaadavus on eakatel suurem kui noortel tervetel vabatahtlikel, ei näidanud uuringud Alzheimer'i patsientidega vanuses 50...92 aastat biosaadavuse muutusi seoses vanusega.

Maksakahjustusega isikud:

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega isikutel oli rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% suurem ja rivastigmiini AUC üle kahe korra suurem kui tervetel isikutel.

Neerukahjustusega isikud:

Mõõduka neerukahjustusega isikutel olid rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC rohkem kui kaks korda suuremad kui tervetel vabatahtlikel; raske neerukahjustusega isikutel aga ei esinenud muutusi rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC osas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel, hiirtel ja koertel täheldati vaid tugevnenud farmakoloogilisest toimest tingitud nähte. Organspetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Kuna katsetes kasutatud loomaliikide tundlikkus kolinergilise stimulatsiooni suhtes oli suur, ei õnnestunud kindlaks teha ohutuspiire inimesele.

Tavapärastes *in vitro* ja *in vivo* testides ei olnud rivastigmiin mutageense toimega, v.a kromosoomi aberratsiooni testid inimese perifeersete lümfotsüütidega annuses, mis ületas 10^4 korda kliiniliselt kasutatud maksimaalse annuse. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud uuringutes maksimaalse talutava annusega ei leitud viiteid kartsinogeensele toimele, kuigi rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus oli väiksem kui inimeste puhul. Kehapinnale ümber arvutades vastas rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus ligikaudu inimesel kasutatud maksimaalse annusega 12 mg ööpäevas saavutatud sisaldusele. Võrreldes aga inimese maksimaalse annusega, saavutati loomadel ligi 6-kordne tõus.

Loomadel läbib rivastigmiin platsentaarbarjääri ja eritub piima. Suukaudselt manustatud ravimi uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel ei andnud viiteid rivastigmiini teratogeensusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalne tselluloos
Hüpromelloos
Koloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Punane raudoksiid (E 172)
Kollane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)
Želatiin
Trükkimiseks kasutatud tint – Must S-1-17822/S-1-17823

Šellak glasuur – 45%
Must raudoksiid
Ammooniumhüdroksoid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- HDPE tabletipurk polüpropüleenkorgi ja induktsoonkattega: 250 kapslit
- 28, 56 või 112 kapslit läbipaistvates PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates blistrites
- 50 x 1 kapslit PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates perforeeritud üksikannusega blistrites

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17/04/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 4,5 mg rivastigmiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Oranži värvi kaas, millele on trükitud "R" ja oranži värvi keha, millele on trükitud "4.5"

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimer'i tõve sümptomaatiline ravi.

Idiopaatilise Parkinson'i tõvega kaasneva kerge kuni keskmise raskusega dementsuse sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama ja selle käiku kontrollima Alzheimer'i tõve (dementsuse) või Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Diagnoos tuleb panna kehtivatest ravijuhistest lähtuvalt. Ravi rivastigmiiniga tohib alustada ainult juhul, kui on olemas hooldaja, kes regulaarselt jälgib ravimpreparaadi võtmist.

Rivastigmiini manustatakse kaks korda ööpäevas, hommiku- ja õhtusöögi ajal. Kapslid neelatakse alla tervena.

Algannus:

1,5 mg kaks korda ööpäevas.

Raviannuse määramine:

Algannuseks on 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Kui see annus on vähemalt kahe ravinädala jooksul olnud hästi talutav, võib annust suurendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas. Edasised annuste suurendamised 4,5 mg ja seejärel 6 mg-ni kaks korda ööpäevas eeldavad samuti viimati kasutatud annuse head talumist. Ajavahemik annuste suurendamise vahel peab olema vähemalt kaks nädalat.

Kui ravi ajal tekivad kõrvaltoimed (näiteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või isutus), kehakaalu langus või ekstrapüramidaalnähtude süvenemine (näiteks treemor) Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, võivad need mööduda ühe või enama annuse vahelejätmisel. Kui kõrvaltoimed püsivad, tuleks ööpäevast annust ajutiselt vähendada eelmise hästi talutud annuseni või lõpetada ravi.

Säilitusannus:

Efektiivne annus on 3...6 mg kaks korda ööpäevas; maksimaalse ravitulemuse saamiseks tuleks kasutada suurimat hästi talutud annust. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 6 mg kaks korda ööpäevas.

Säilitusannuse kasutamist tuleks jätkata senikaua, kuni patsiendil on ravist kasu. Seetõttu tuleb rivastigmiiniist saadavat kliinilist tulemust hinnata regulaarselt. See on vajalik eelkõige patsientidel, kelle ravimiannus on väiksem kui 3 mg kaks korda ööpäevas. Kui säilitusannuse kasutamisel 3 kuu jooksul dementsuse sümptomid ei leevendu, tuleb ravi katkestada. Ravi katkestamist tuleks kaaluda ka siis, kui enam ei täheldata ravist saadavat kasu.

Individaalselt vastusreaktsiooni rivastigmiinile ei saa prognoosida. Paremat ravitulemust täheldati patsientidel, kellel Parkinson'i tõvega kaasnes mõõdukas dementsus. Parem oli ravitulemus ka nägemishallutsinatsioonidega Parkinson'i tõve patsientidel (vt lõik 5.1).

Platseeboga kontrollitud uuringutes on ravitoimet hinnatud kuni 6 kuud.

Ravi taasalustamine:

Kui ravi on katkenud rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda taasalustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel suurendada nagu eespool kirjeldatud.

Neeru- ja maksakahjustus:

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 kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed:

Rivastigmiini ei soovitata kasutada lastel.

4.3 Vastunäidustused

Selle ravimi kasutamine on vastunäidustatud järgmistel patsientidel

- ülitundlikkus toimeaine, teiste karbamaadi derivaatide või ravimi ükskõik millise aine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suuremate annuste kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt suurenevad. Kui ravi katkeb rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas, et vähendada ohtu kõrvaltoimete tekkeks (näiteks oksendamine).

Raviannuse määramine: kõrvaltoimeid (näiteks hüpertensioon ja hallutsinatsioonid Alzheimer'i dementsusega patsientidel ning ekstrapüramidaalsümptomite süvenemine, eriti treemor, Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel) on täheldatud vahetult pärast annuse suurendamist. Tekkinud kõrvaltoimed võivad taanduda pärast annuse vähendamist. Muudel juhtudel on rivastigmiini kasutamine lõpetatud (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.

Alzheimer'i tõvega naistel võib kehakaal väheneda. Koliinesteraasi inhibiitoreid, sealhulgas rivastigmiini, on nendel patsientidel seostatud kehakaalu langusega. Ravi ajal tuleb jälgida patsiendi kehakaalu.

Rivastigmiini raviga seotud tugeva oksendamise korral tuleb kohandada annust vastavalt soovitudele lõigus 4.2. Mõnedel juhtudel võib tugev oksendamine olla seotud söögitoru ruptuuriga (vt lõik 4.8). Need nähud ilmnesid pärast annuse suurendamist või rivastigmiini suurte annuste kasutamist.

Rivastigmiini tuleb manustada ettevaatusega siinussõlme nõrkuse sündroomi või südame juhtehäiretega (sinuatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad) patsientidele (vt lõik 4.8).

Rivastigmiin võib põhjustada maohappe sekretsiooni suurenemist. Ettevaatusega tuleb ravida ägeda mao- või kaksteistsõrmiku haavandiga või vastava soodumusega patsiente.

Koliinesteraasi inhibiitoreid tuleb määrata ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis astma või obstruktiivne kopsuhaigus.

Kolinomimeetikumide toimel võivad vallanduda või süveneda kusepeetus ja krampihood. Nende haiguste eelsoodumusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Rivastigmiini kasutamist Alzheimer'i tõve korral esineva või Parkinson'i tõvega kaasneva raskekujulise dementsusega, samuti teist tüüpi dementsusega või teiste mäluhäiretega (näiteks vanusega seotud kognitiivsed häired) patsientidel ei ole uuritud ning seetõttu kasutust selles patsientide populatsioonis ei soovitata.

Sarnaselt teistele kolinomimeetikumidele võib rivastigmiin vallandada või muuta tugevamaks ekstrapüramidaalsümptomid. Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel on täheldatud seisundi halvenemist (kaasa arvatud bradükineesia, düskineesia, kõndimishäired) ja treemori sagenemist ning intensiivistumist (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on nende nähtude tõttu rivastigmiinravi katkestatud (katkestamisi treemori tõttu oli näiteks 1,7% rivastigmiini ja 0% platseebo grupis). Neid kõrvaltoimeid on soovitatav kliiniliselt monitoorida.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksapuudulikkusega patsiente pole uuritud. Sellegipoolest võib Rivastigmine Teva't mainitud patsientide populatsioonis kasutada, kuid vajalik on nende hoolikas 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 tugevdada suksiniüülkoliini tüüpi lihasrelaksantide toimet anesteesia ajal. Anestetikumide valimisel on soovitatav rakendada ettevaatust. Vajaduse korral võib kaaluda võimalikku annuse kohandamist või ajutist ravi katkestamist.

Farmakodünaamilistest toimetest lähtuvalt ei tohi rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetiliste ainetega ning võimalik on mõju antikolinergiliste ravimpreparaatide aktiivsusele.

Uuringutes osalenud tervetel vabatahtlikel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid rivastigmiini ning digoksiini, varfariini, diasepaami või fluoksetiini vahel. Rivastigmiini manustamine ei mõjuta varfariini toimet pikenenud protrombiini aega. Digoksiini ja rivastigmiini samaaegsel manustamisel ei täheldatud kahjustavat toimet südame juhtesüsteemi.

Rivastigmiini metabolismi arvestades ei ole metaboolsed koostoimed teiste ravimpreparaatidega tõenäolised. Rivastigmiin võib aga pärssida teiste ainete butüüülkoliinesteraasi poolt vahendatud metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rivastigmiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Toimet viljakusele või embrüo või loote arengule täheldati rottidel ja küülikutel ainult emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Peri- ja postnataalsetes uuringutes rottidel täheldati tiinusaja pikenemist. Rivastigmiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Rivastigmiin eritub loomade piima. Ei ole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiini võtvad naised last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimer'i tõbi võib põhjustada autojuhtimise võime järk-järgulist kahjustumist või masinatega töötamise võime vähenemist. Lisaks võib rivastigmiin põhjustada pearinglust ja somnolentsust, seda peamiselt ravi alustamisel või annuse suurendamisel. Selle tulemusena omab rivastigmiin kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Seetõttu peab raviarst reeglipäraselt hindama rivastigmiinravi saavate dementsusega patsientide võimet juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on seedetrakti häired, sh iiveldus (38%) ja oksendamine (23%), mis tekkisid eelkõige annuse suurendamise ajal. Kliinilistes uuringutes olid naissoost patsiendid palju vastuvõtlikumad seedetrakti kõrvaltoimete tekke ja kehakaalu languse suhtes kui meessoost patsiendid.

Tabelis 1 toodud andmed kõrvaltoimete kohta on kogutud rivastigmiiniga ravitud Alzheimer'i tõve korral esineva dementsusega patsientidelt.

Tabelis 1 on kõrvaltoimed järjestatud MeDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on defineeritud kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia
Teadmata	Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Agitatsioon
Sage	Segasus
Sage	Ärevus
Aeg-ajalt	Unetus
Aeg-ajalt	Depressioon
Väga harv	Hallutsinatsioonid
Teadmata	Agressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	

Väga sage	Pearinglus
Sage	Peavalu
Sage	Somnolentsus
Sage	Treemor
Aeg-ajalt	Minestus
Harv	Krambid
Väga harv	Ekstrapüramidaalsümptomid (sh Parkinson'i tõve süvenemine)
Südame häired	
Harv	Stenokardia
Väga harv	Südame rütmihäired (näiteks bradükardia, atrioventrikulaarne blokaad, kodade fibrillatsioon ja tahhükardia)
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired	
Väga harv	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Väga sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Harv	Mao- ja kaksteistsõrmiku haavandid
Väga harv	Seedetrakti verejooks
Väga harv	Pankreatiit
Teadmata	Mõned söögitoru ruptuuriga seostatavad tugeva oksendamise juhud (vt lõik 4.4).
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	Maksa funktsionaalsete testide näitajate tõus
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Hüperhüdroos
Harv	Lööve
Teadmata	Kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja astenia
Sage	Halb enesetunne
Aeg-ajalt	Kukkumine
Uuringud	

Sage	Kehakaalu langus
------	------------------

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda ravitakse rivastigmiiniga.

Tabel 2

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Anoreksia
Sage	Vedelikukaotus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Sage	Ärevus
Sage	Rahutus
Teadmata	Agressioon
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Treemor
Sage	Pearinglus
Sage	Unisus
Sage	Peavalu
Sage	Parkinson'i tõve ägenemine
Sage	Bradükineesia
Sage	Düskineesia
Aeg-ajalt	Düstoonia
Südame häired	
Sage	Bradükardia
Aeg-ajalt	Kodade virvendus
Aeg-ajalt	Atrioventrikulaarne blokaad
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Sage	Liigne süljevoolus
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	

Sage	Hüperhüdroos
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Sage	Lihaste rigiidsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja asteenia
Sage	Ebanormaalne kõnnak

Tabelis 3 on toodud patsientide arv ja protsent 24-nädalases spetsiifilises rivastigmiini kliinilises uuringus esinenud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, kellel esinesid määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata parkinsonismi sümptomite ägenemisele.

Tabel 3

Määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel parkinsonismi sümptomite ägenemisele	Rivastigmiin n (%)	Platseebo n (%)
Kõik uuritud patsiendid	362 (100)	179 (100)
Kõik patsiendid kindla(te) tunnus(te)ga	99 (27,3)	28 (15,6)
Treemor	37 (10,2)	7 (3,9)
Kukkumine	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson'i tõbi (ägenemine)	12 (3,3)	2 (1,1)
Liigne süljevoolus	5 (1,4)	0
Düskineesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hüpokineesia	1 (0,3)	0
Häiritud liigutused	1 (0,3)	0
Bradükineesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Düstoonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Ebanormaalne kõnnak	5 (1,4)	0
Lihaste rigiidsus	1 (0,3)	0
Tasakaaluhäire	3 (0,8)	2 (1,1)
Lihask-skeleti jäikus	3 (0,8)	0
Kangestus	1 (0,3)	0
Motoorne düsfunktsioon	1 (0,3)	0

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamike tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud kliinilisi nähte või sümptomeid ning peaaegu kõik patsiendid jätkasid ravi rivastigmiiniga. Sümptomitena esines iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust, hüpertensiooni või hallutsinatsioone. Kuna koliinesteraasi inhibiitorid omavad

vagotoonset toimet südame löögisagedusele, võivad tekkida ka bradükardia ja/või minestus. Ühel juhul võeti sisse 46 mg; konservatiivse ravi järgselt paranes patsient täielikult 24 tunniga.

Ravi

Kuna rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja atsetüülkoliinesteraasi pärssimise kestus ligikaudu 9 tundi, ei soovitata asümptomaatilise üleannustamise korral järgneva 24 tunni jooksul rivastigmiini kasutada. Rasket iiveldust ja oksendamist põhjustava üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide kasutamist. Vajadusel tuleks teostada teiste kõrvaltoimete sümptomaatilist ravi.

Väga suure üleannustamise korral võib manustada atropiini. Algannusena on soovitatav manustada veeni 0,03 mg/kg atropiinsulfaati, edasised annused olenevad kliinilisest vastusreaktsioonist. Skopolamiini kasutamist antidoodina ei soovitata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: koliinesteraasi inhibiitorid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butüüülkoliinesteraasi inhibiitor, mille arvatavaks toimeks on kolinergilise närviimpulsi ülekande soodustamine säilinud funktsiooniga kolinergilistest neuronitest vabanenud atsetüülkoliini degradatsiooni aeglustamise tulemusena. Seega võib rivastigmiin parandada kolinergiliselt vahendatud kognitiivseid häireid dementsuse puhul, mis kaasnevad Alzheimer'i tõvega ja Parkinson'i tõvega.

Rivastigmiin moodustab märklaudensüümiga kovalentse sidemega kompleksi, inaktiveerides selle ajutiselt. Tervetel noortel meestel vähendab 3 mg suukaudne annus atsetüülkoliinesteraasi (AChE) aktiivsust liikvoris esimese 1,5 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajateni ligikaudu 9 tunni möödumisel maksimaalse pärssiva toime saavutamisest. Alzheimer'i tõvega patsientidel oli atsetüülkoliinesteraasi pärssimine liikvoris annusest sõltuv kuni annuseni 6 mg kaks korda ööpäevas, mis on suurim uuritud annus. Butüüülkoliinesteraasi aktiivsuse pärssimine liikvoris oli 14 rivastigmiinravi saanud Alzheimer'i tõvega patsiendil sarnane atsetüülkoliinesteraasiga saadud näitajale.

Alzheimer'i dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsuse kinnitamiseks on kasutatud kolme sõltumatut erialaspetsiifilist hindamismeetodit, mida rakendati kindlate ajavahemike järel kuuekuulistest raviperioodides. Nendeks olid ADAS-Cog (kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi), CIBIC-Plus (patsiendile laiahaardelise üldhinnangu andmine arsti poolt, hõlmab ka hooldajalt saadud andmeid) ja PDS (hooldajapoolne hinnang igapäevategevustele, sealhulgas isiklik hügieen, söömine, riietumine, kodutööd, näiteks poes käimine, orienteerumisvõime, rahaga seotud tegevused jne).

Uuritud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10–24.

Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsientide kohta kogutud andmed on toodud tabelis 4. Tulemused on saadud kahest fikseerimata annusega uuringust (kokku on korraldatud kolm kesket 26-nädalast mitmekeskuselist uuringut), kus osalesid kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõvega patsiendid. Kliiniliselt olulist paranemist defineeriti nendes uuringutes *a priori* ADAS-Cog vähemalt 4-punktilise paranemisena, CIBIC-Plus paranemisena ja PDS vähemalt 10%-lise paranemisena.

Lisaks on samas tabelis toodud *post-hoc* vastuse definitsioon. Sekundaarse vastusreaktsiooni definitsiooni järgi oli vajalik 4-punktiline või suurem paranemine ADAS-Cog osas ning mittehalvenemine CIBIC-Plus ja PDS osas. 6–12 mg grupis oli keskmine tegelik ööpäevane annus selle definitsiooni järgi 9,3 mg. Oluline on märkida, et sellel näidustusel kasutatud skaalad varieeruvad ja otsene võrdlus erinevate toimeainete vahel ei ole võimalik.

Tabel 4

	Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsiendid (%)			
	Ravitud patsiendid		Viimane hinnatud näitaja	
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–Cog osas, mille juures CIBIC–Plus ja PDS ei halvenenud	10*	6	12**	6

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

Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsust Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse puhul on näidatud 24-nädalases mitmekeskuselises topeltpimedas platseebo-kontrollitud baasuuringus ning sellele järgnenud 24-nädalases avatud lisauuringus. Uuringus osalesid patsiendid, kelle MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor oli 10–24. Efektiivsust tõestati regulaarsete intervallide järel 6-kuulise raviperioodi jooksul kahe iseseisva skaala abil, nagu on näidatud allpool tabelis 5: kognitiivsuse määr ADAS-Cog ja üldmäär ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabel 5

Parkinson'i tõvega kaasnev 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 algtaase ± SH	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	2,88 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF populatsioon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Keskmine algtaase ± SH	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	3,54 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaase ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

² Sobivuse keskmised andmed, analüüsi tegemiseks kasutati van Elteren'i testi.

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

Kuigi ravitulemus ilmnes kogu uuringu populatsioonis, selgus andmetest, et Parkinson'i tõvega kaasneva mõõduka dementsuse korral oli ravitulemus võrrelduna platseeboga suurim. Sarnast parimat ravitulemust täheldati nägemishallutsinatsioonidega patsientidel (vt tabel 6).

Tabel 6

Parkinson'i tõvega kaasnev dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo
	Nägemishallutsinatsioonidega patsiendid		Ilma nägemishallutsinatsioonideta patsiendid	
ITT + RDO populatsioon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Keskmine algtaase ± SH	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Kohandatud ravierinevus	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Mõõduka dementsusega patsiendid (MMSE 10-17)		Kerge dementsusega patsiendid (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatsioon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Keskmine algtaase ± SH	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Kohandatud ravierinevus	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaase ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivastigmiin imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1 tunniga. Seoses ravimi mõjuga spetsiifilisele ensüümile on biosaadavuse suurenemine ligikaudu 1,5 korda suurem kui annuse suurenemisel oodata. Absoluutne biosaadavus pärast 3 mg annust on ligikaudu 36% ± 13%. Rivastigmiini võtmisel koos toiduga pikeneb imendumine (t_{max}) 90 minutit ning C_{max} väheneb ja AUC väärtus suureneb ligikaudu 30%.

Jaotumine

Rivastigmiinist seondub plasmavalkudega ligikaudu 40%. See läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja selle näiv jaotusruumala on vahemikus 1,8–2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmiin metaboliseeritakse peamiselt koliinesteraasi poolt vahendatud hüdrolyüsil kiiresti ja ulatuslikult (plasma poolväärtusaeg ligikaudu 1 tund) dekarbamüülitud metaboliidiks. *In vitro* pärsib nimetatud metaboliit atsetüülkoliinesteraasi minimaalselt (<10%). *In vitro* uuringute ja loomkatsete andmetel on peamised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismiga minimaalselt seotud. Rivastigmiini plasma kogukliirens oli pärast 0,2 mg intravenoosse annuse manustamist ligikaudu 130 l/h ja vähenes pärast 2,7 mg intravenoosset annust 70 l/h-ni.

Eritumine

Muutumatul kujul rivastigmiini ei ole uriinist sedastatud; metaboliitide eritumine neerude kaudu on peamine eliminatsioonitee. ^{14}C –rivastigmiini manustamise järgselt oli renaalne eliminatsioon kiire ja 24 tunni jooksul praktiliselt täielik (>90%). Alla 1% manustatud annusest eritub roojaga. Alzheimer'i tõvega patsientidel ei toimu rivastigmiini ega selle dekarbamüleeritud metaboliidi kuhjumist.

Eakad

Kuigi rivastigmiini biosaadavus on eakatel suurem kui noortel tervetel vabatahtlikel, ei näidanud uuringud Alzheimer'i patsientidega vanuses 50...92 aastat biosaadavuse muutusi seoses vanusega.

Maksakahjustusega isikud

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega isikutel oli rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% suurem ja rivastigmiini AUC üle kahe korra suurem kui tervetel isikutel.

Neerukahjustusega isikud

Mõõduka neerukahjustusega isikutel olid rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC rohkem kui kaks korda suuremad kui tervetel vabatahtlikel; raske neerukahjustusega isikutel aga ei esinenud muutusi rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC osas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel, hiirtel ja koertel täheldati vaid tugevnenud farmakoloogilisest toimest tingitud nähte. Organspetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Kuna katsetes kasutatud loomaliikide tundlikkus kolinergilise stimulatsiooni suhtes oli suur, ei õnnestunud kindlaks teha ohutuspiire inimesele.

Tavapärastes *in vitro* ja *in vivo* testides ei olnud rivastigmiin mutageense toimega, v.a kromosoomi aberratsiooni testid inimese perifeersete lümfotsüütidega annuses, mis ületas 10^4 korda kliiniliselt kasutatud maksimaalse annuse. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud uuringutes maksimaalse talutava annusega ei leitud viiteid kartsinogeensele toimele, kuigi rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus oli väiksem kui inimeste puhul. Kehapinnale ümber arvutades vastas rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus ligikaudu inimesel kasutatud maksimaalse annusega 12 mg ööpäevas saavutatud sisaldusele. Võrreldes aga inimese maksimaalse annusega, saavutati loomadel ligi 6–kordne tõus.

Loomadel läbib rivastigmiin platsentaarbarjääri ja eritub piima. Suukaudselt manustatud ravimi uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel ei andnud viiteid rivastigmiini teratogeensusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalne tselluloos
Hüpromelloos
Koloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin
Trükkimiseks kasutatud tint – Must S-1-17822/S-1-17823

Šellak glasuur – 45%
Must raudoksiid
Ammooniumhüdrokksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- HDPE tabletipurk polüpropüleenkorgi ja induktsoonkattega: 250 kapslit
- 28,56 või 112 kapslit läbipaistvates PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates blistrites
- 50 x 1 kapslit PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates perforeeritud üksikannusega blistrites

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17/04/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 6 mg rivastigmiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Oranž kaas, millele on trükitud "R" ja kollakasroosat värvi keha, millele on trükitud "6".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega Alzheimer'i tõve sümptomaatiline ravi.

Idiopaatilise Parkinson'i tõvega kaasneva kerge kuni keskmise raskusega dementsuse sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama ja selle käiku kontrollima Alzheimer'i tõve (dementsuse) või Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Diagnoos tuleb panna kehtivatest ravijuhistest lähtuvalt. Ravi rivastigmiiniga tohib alustada ainult juhul, kui on olemas hooldaja, kes regulaarselt jälgib ravimpreparaadi võtmist.

Rivastigmiini manustatakse kaks korda ööpäevas, hommiku- ja õhtusöögi ajal. Kapslid neelatakse alla tervena.

Algannus:

1,5 mg kaks korda ööpäevas.

Raviannuse määramine:

Algannuseks on 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Kui see annus on vähemalt kahe ravinädala jooksul olnud hästi talutav, võib annust suurendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas. Edasised annuste suurendamised 4,5 mg ja seejärel 6 mg-ni kaks korda ööpäevas eeldavad samuti viimati kasutatud annuse head talumist. Ajavahemik annuste suurendamise vahel peab olema vähemalt kaks nädalat.

Kui ravi ajal tekivad kõrvaltoimed (näiteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või isutus), kehakaalu langus või ekstrapüramidaalnähtude süvenemine (näiteks treemor) Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, võivad need mööduda ühe või enama annuse vahelejätmisel. Kui kõrvaltoimed püsivad, tuleks ööpäevast annust ajutiselt vähendada eelmise hästi talutud annuseni või lõpetada ravi.

Säilitusannus:

Efektiivne annus on 3...6 mg kaks korda ööpäevas; maksimaalse ravitulemuse saamiseks tuleks kasutada suurimat hästi talutud annust. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 6 mg kaks korda ööpäevas.

Säilitusannuse kasutamist tuleks jätkata senikaua, kuni patsiendil on ravist kasu. Seetõttu tuleb rivastigmiiniist saadavat kliinilist tulemust hinnata regulaarselt. See on vajalik eelkõige patsientidel, kelle ravimiannus on väiksem kui 3 mg kaks korda ööpäevas. Kui säilitusannuse kasutamisel 3 kuu jooksul dementsuse sümptomid ei leevendu, tuleb ravi katkestada. Ravi katkestamist tuleks kaaluda ka siis, kui enam ei täheldata ravist saadavat kasu.

Individaalselt vastusreaktsiooni rivastigmiinile ei saa prognoosida. Paremat ravitulemust täheldati patsientidel, kellel Parkinson'i tõvega kaasnes mõõdukas dementsus. Parem oli ravitulemus ka nägemishallutsinatsioonidega Parkinson'i tõve patsientidel (vt lõik 5.1).

Platseeboga kontrollitud uuringutes on ravitoimet hinnatud kuni 6 kuud.

Ravi taasalustamine:

Kui ravi on katkenud rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda taasalustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel suurendada nagu eespool kirjeldatud.

Neeru- ja maksakahjustus:

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 kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed:

Rivastigmiini ei soovitata kasutada lastel.

4.3 Vastunäidustused

Selle ravimi kasutamine on vastunäidustatud järgmistel patsientidel

- ülitundlikkus toimeaine, teiste karbamaadi derivaatide või ravimi ükskõik millise aine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suuremate annuste kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt suurenevad. Kui ravi katkeb rohkem kui mõneks päevaks, tuleks seda uuesti alustada annusega 1,5 mg kaks korda ööpäevas, et vähendada ohtu kõrvaltoimete tekkeks (näiteks oksendamine).

Raviannuse määramine: kõrvaltoimeid (näiteks hüpertensioon ja hallutsinatsioonid Alzheimer'i dementsusega patsientidel ning ekstrapüramidaalsümptomite süvenemine, eriti treemor, Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel) on täheldatud vahetult pärast annuse suurendamist. Tekkinud kõrvaltoimed võivad taanduda pärast annuse vähendamist. Muudel juhtudel on rivastigmiini kasutamine lõpetatud (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.

Alzheimer'i tõvega naistel võib kehakaal väheneda. Koliinesteraasi inhibiitoreid, sealhulgas rivastigmiini, on nendel patsientidel seostatud kehakaalu langusega. Ravi ajal tuleb jälgida patsiendi kehakaalu.

Rivastigmiini raviga seotud tugeva oksendamise korral tuleb kohandada annust vastavalt soovitudele lõigus 4.2. Mõnedel juhtudel võib tugev oksendamine olla seotud söögitoru ruptuuriga (vt lõik 4.8). Need nähud ilmnesid pärast annuse suurendamist või rivastigmiini suurte annuste kasutamist.

Rivastigmiini tuleb manustada ettevaatusega siinussõlme nõrkuse sündroomi või südame juhtehäiretega (sinuatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad) patsientidele (vt lõik 4.8).

Rivastigmiin võib põhjustada maohappe sekretsiooni suurenemist. Ettevaatusega tuleb ravida ägeda mao- või kaksteistsõrmiku haavandiga või vastava soodumusega patsiente.

Koliinesteraasi inhibiitoreid tuleb määrata ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis astma või obstruktiivne kopsuhaigus.

Kolinomimeetikumide toimel võivad vallanduda või süveneda kusepeetus ja krampihood. Nende haiguste eelsoodumusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Rivastigmiini kasutamist Alzheimer'i tõve korral esineva või Parkinson'i tõvega kaasneva raskekujulise dementsusega, samuti teist tüüpi dementsusega või teiste mäluhäiretega (näiteks vanusega seotud kognitiivsed häired) patsientidel ei ole uuritud ning seetõttu kasutust selles patsientide populatsioonis ei soovitata.

Sarnaselt teistele kolinomimeetikumidele võib rivastigmiin vallandada või muuta tugevamaks ekstrapüramidaalsümptomid. Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel on täheldatud seisundi halvenemist (kaasa arvatud bradükineesia, düskineesia, kõndimishäired) ja treemori sagenemist ning intensiivistumist (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on nende nähtude tõttu rivastigmiinravi katkestatud (katkestamisi treemori tõttu oli näiteks 1,7% rivastigmiini ja 0% platseebo grupis). Neid kõrvaltoimeid on soovitatav kliiniliselt monitoorida.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel võib esineda rohkem kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksapuudulikkusega patsiente pole uuritud. Sellegipoolest võib Rivastigmine Teva't mainitud patsientide populatsioonis kasutada, kuid vajalik on nende hoolikas 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 tugevdada suksiniüülkoliini tüüpi lihasrelaksantide toimet anesteesia ajal. Anestetikumide valimisel on soovitatav rakendada ettevaatust. Vajaduse korral võib kaaluda võimalikku annuse kohandamist või ajutist ravi katkestamist.

Farmakodünaamilistest toimetest lähtuvalt ei tohi rivastigmiini manustada koos teiste kolinomimeetiliste ainetega ning võimalik on mõju antikolinergiliste ravimpreparaatide aktiivsusele.

Uuringutes osalenud tervetel vabatahtlikel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid rivastigmiini ning digoksiini, varfariini, diasepaami või fluoksetiini vahel. Rivastigmiini manustamine ei mõjuta varfariini toimet pikenenud protrombiini aega. Digoksiini ja rivastigmiini samaaegsel manustamisel ei täheldatud kahjustavat toimet südame juhtesüsteemi.

Rivastigmiini metabolismi arvestades ei ole metaboolsed koostoimed teiste ravimpreparaatidega tõenäolised. Rivastigmiin võib aga pärssida teiste ainete butüüülkoliinesteraasi poolt vahendatud metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rivastigmiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Toimet viljakusele või embrüo või loote arengule täheldati rottidel ja küülikutel ainult emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Peri- ja postnataalsetes uuringutes rottidel täheldati tiinusaja pikenemist. Rivastigmiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Rivastigmiin eritub loomade piima. Ei ole teada, kas rivastigmiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi rivastigmiini võtvad naised last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alzheimer'i tõbi võib põhjustada autojuhtimise võime järk-järgulist kahjustumist või masinatega töötamise võime vähenemist. Lisaks võib rivastigmiin põhjustada pearinglust ja somnolentsust, seda peamiselt ravi alustamisel või annuse suurendamisel. Selle tulemusena omab rivastigmiin kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Seetõttu peab raviarst reeglipäraselt hindama rivastigmiinravi saavate dementsusega patsientide võimet juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on seedetrakti häired, sh iiveldus (38%) ja oksendamine (23%), mis tekkisid eelkõige annuse suurendamise ajal. Kliinilistes uuringutes olid naissoost patsiendid palju vastuvõtlikumad seedetrakti kõrvaltoimete tekke ja kehakaalu languse suhtes kui meessoost patsiendid.

Tabelis 1 toodud andmed kõrvaltoimete kohta on kogutud rivastigmiiniga ravitud Alzheimer'i tõve korral esineva dementsusega patsientidelt.

Tabelis 1 on kõrvaltoimed järjestatud MeDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on defineeritud kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia
Teadmata	Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Agitatsioon
Sage	Segasus
Sage	Ärevus
Aeg-ajalt	Unetus
Aeg-ajalt	Depressioon
Väga harv	Hallutsinatsioonid
Teadmata	Agressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	

Väga sage	Pearinglus
Sage	Peavalu
Sage	Somnolentsus
Sage	Treemor
Aeg-ajalt	Minestus
Harv	Krambid
Väga harv	Ekstrapüramidaalsümptomid (sh Parkinson'i tõve süvenemine)
Südame häired	
Harv	Stenokardia
Väga harv	Südame rütmihäired (näiteks bradükardia, atrioventrikulaarne blokaad, kodade fibrillatsioon ja tahhükardia)
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Vaskulaarsed häired	
Väga harv	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Väga sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Harv	Mao- ja kaksteistsõrmiku haavandid
Väga harv	Seedetrakti verejooks
Väga harv	Pankreatiit
Teadmata	Mõned söögitoru ruptuuriga seostatavad tugeva oksendamise juhud (vt lõik 4.4).
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	Maksa funktsionaalsete testide näitajate tõus
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Hüperhüdroos
Harv	Lööve
Teadmata	Kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja astenia
Sage	Halb enesetunne
Aeg-ajalt	Kukkumine
Uuringud	

Sage	Kehakaalu langus
------	------------------

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, keda ravitakse rivastigmiiniga.

Tabel 2

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Anoreksia
Sage	Vedelikukaotus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Sage	Ärevus
Sage	Rahutus
Teadmata	Agressioon
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Treemor
Sage	Pearinglus
Sage	Unisus
Sage	Peavalu
Sage	Parkinson'i tõve ägenemine
Sage	Bradükineesia
Sage	Düskineesia
Aeg-ajalt	Düstoonia
Südame häired	
Sage	Bradükardia
Aeg-ajalt	Kodade virvendus
Aeg-ajalt	Atrioventrikulaarne blokaad
Teadmata	Siinussõlme nõrkuse sündroom
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Väga sage	Oksendamine
Sage	Kõhulahtisus
Sage	Kõhuvalu ja düspepsia
Sage	Liigne süljevoolus
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	

Sage	Hüperhüdroos
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Sage	Lihaste rigiidsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus ja asteenia
Sage	Ebanormaalne kõnnak

Tabelis 3 on toodud patsientide arv ja protsent 24-nädalases spetsiifilises rivastigmiini kliinilises uuringus esinenud Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel, kellel esinesid määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata parkinsonismi sümptomite ägenemisele.

Tabel 3

Määratletud kõrvaltoimed, mis võivad viidata Parkinson'i tõvega kaasneva dementsusega patsientidel parkinsonismi sümptomite ägenemisele	Rivastigmiin n (%)	Platseebo n (%)
Kõik uuritud patsiendid	362 (100)	179 (100)
Kõik patsiendid kindla(te) tunnus(te)ga	99 (27,3)	28 (15,6)
Treemor	37 (10,2)	7 (3,9)
Kukkumine	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson'i tõbi (ägenemine)	12 (3,3)	2 (1,1)
Liigne süljevoolus	5 (1,4)	0
Düskineesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hüpokineesia	1 (0,3)	0
Häiritud liigutused	1 (0,3)	0
Bradükineesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Düstoonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Ebanormaalne kõnnak	5 (1,4)	0
Lihaste rigiidsus	1 (0,3)	0
Tasakaaluhäire	3 (0,8)	2 (1,1)
Lihask-skeleti jäikus	3 (0,8)	0
Kangestus	1 (0,3)	0
Motoorne düsfunktsioon	1 (0,3)	0

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Enamike tahtmatu üleannustamise juhtudega ei ole kaasnenud kliinilisi nähte või sümptomeid ning peaaegu kõik patsiendid jätkasid ravi rivastigmiiniga. Sümptomitena esines iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust, hüpertensiooni või hallutsinatsioone. Kuna koliinesteraasi inhibiitorid omavad

vagotoonset toimet südame löögisagedusele, võivad tekkida ka bradükardia ja/või minestus. Ühel juhul võeti sisse 46 mg; konservatiivse ravi järgselt paranes patsient täielikult 24 tunniga.

Ravi

Kuna rivastigmiini plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja atsetüülkoliinesteraasi pärssimise kestus ligikaudu 9 tundi, ei soovitata asümptomaatilise üleannustamise korral järgneva 24 tunni jooksul rivastigmiini kasutada. Rasket iiveldust ja oksendamist põhjustava üleannustamise korral tuleks kaaluda antiemeetikumide kasutamist. Vajadusel tuleks teostada teiste kõrvaltoimete sümptomaatilist ravi.

Väga suure üleannustamise korral võib manustada atropiini. Algannusena on soovitatav manustada veeni 0,03 mg/kg atropiinsulfaati, edasised annused olenevad kliinilisest vastusreaktsioonist. Skopolamiini kasutamist antidoodina ei soovitata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: koliinesteraasi inhibiitorid, ATC-kood: N06DA03

Rivastigmiin on karbamaadi tüüpi atsetüül- ja butüüülkoliinesteraasi inhibiitor, mille arvatavaks toimeks on kolinergilise närviimpulsi ülekande soodustamine säilinud funktsiooniga kolinergilistest neuronitest vabanenud atsetüülkoliini degradatsiooni aeglustamise tulemusena. Seega võib rivastigmiin parandada kolinergiliselt vähendatud kognitiivseid häireid dementsuse puhul, mis kaasnevad Alzheimer'i tõvega ja Parkinson'i tõvega.

Rivastigmiin moodustab märklaudensüümiga kovalentse sidemega kompleksi, inaktiveerides selle ajutiselt. Tervetel noortel meestel vähendab 3 mg suukaudne annus atsetüülkoliinesteraasi (AChE) aktiivsust liikvoris esimese 1,5 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu 40%. Ensüümi aktiivsus taastub algnäitajateni ligikaudu 9 tunni möödumisel maksimaalse pärssiva toime saavutamisest. Alzheimer'i tõvega patsientidel oli atsetüülkoliinesteraasi pärssimine liikvoris annusest sõltuv kuni annuseni 6 mg kaks korda ööpäevas, mis on suurim uuritud annus. Butüüülkoliinesteraasi aktiivsuse pärssimine liikvoris oli 14 rivastigmiinravi saanud Alzheimer'i tõvega patsiendil sarnane atsetüülkoliinesteraasiga saadud näitajale.

Alzheimer'i dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsuse kinnitamiseks on kasutatud kolme sõltumatut erialaspetsiifilist hindamismeetodit, mida rakendati kindlate ajavahemike järel kuuekuulistest raviperioodides. Nendeks olid ADAS-Cog (kognitiivse funktsiooni hindamine sooritusvõime järgi), CIBIC-Plus (patsiendile laiahaardelise üldhinnangu andmine arsti poolt, hõlmab ka hooldajalt saadud andmeid) ja PDS (hooldajapoolne hinnang igapäevategevustele, sealhulgas isiklik hügieen, söömine, riietumine, kodutööd, näiteks poes käimine, orienteerumisvõime, rahaga seotud tegevused jne).

Uuritud patsientidel oli MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor 10–24.

Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsientide kohta kogutud andmed on toodud tabelis 4. Tulemused on saadud kahest fikseerimata annusega uuringust (kokku on korraldatud kolm kesket 26-nädalast mitmekeskuselist uuringut), kus osalesid kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõvega patsiendid. Kliiniliselt olulist paranemist defineeriti nendes uuringutes *a priori* ADAS-Cog vähemalt 4-punktilise paranemisena, CIBIC-Plus paranemisena ja PDS vähemalt 10%-lise paranemisena.

Lisaks on samas tabelis toodud *post-hoc* vastuse definitsioon. Sekundaarse vastusreaktsiooni definitsiooni järgi oli vajalik 4-punktiline või suurem paranemine ADAS-Cog osas ning mittehalvenemine CIBIC-Plus ja PDS osas. 6–12 mg grupis oli keskmine tegelik ööpäevane annus selle definitsiooni järgi 9,3 mg. Oluline on märkida, et sellel näidustusel kasutatud skaalad varieeruvad ja otsene võrdlus erinevate toimeainete vahel ei ole võimalik.

Tabel 4

	Kliiniliselt olulise vastusreaktsiooniga patsiendid (%)			
	Ravitud patsiendid		Viimane hinnatud näitaja	
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–Cog osas, mille juures CIBIC–Plus ja PDS ei halvenenud	10*	6	12**	6

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

Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse kliinilised uuringud

Rivastigmiini efektiivsust Parkinson'i tõvega kaasneva dementsuse puhul on näidatud 24-nädalases mitmekeskuselises topeltpimedas platseebo-kontrollitud baasuuringus ning sellele järgnenud 24-nädalases avatud lisauuringus. Uuringus osalesid patsiendid, kelle MMSE (*Mini-Mental State Examination*) skoor oli 10–24. Efektiivsust tõestati regulaarsete intervallide järel 6-kuulise raviperioodi jooksul kahe iseseisva skaala abil, nagu on näidatud allpool tabelis 5: kognitiivsuse määr ADAS-Cog ja üldmäär ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabel 5

Parkinson'i tõvega kaasnev 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 algtaase ± SH	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	2,88 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF populatsioon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Keskmine algtaase ± SH	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Kohandatud ravierinevus	3,54 ¹		n/a	
p-väärtus vs platseebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaase ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

² Sobivuse keskmised andmed, analüüsi tegemiseks kasutati van Elteren'i testi.

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

Kuigi ravitulemus ilmnes kogu uuringu populatsioonis, selgus andmetest, et Parkinson'i tõvega kaasneva mõõduka dementsuse korral oli ravitulemus võrrelduna platseeboga suurim. Sarnast parimat ravitulemust täheldati nägemishallutsinatsioonidega patsientidel (vt tabel 6).

Tabel 6

Parkinson'i tõvega kaasnev dementsus	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo	ADAS-Cog Rivastigmiin	ADAS-Cog Platseebo
	Nägemishallutsinatsioonidega patsiendid		Ilma nägemishallutsinatsioonideta patsiendid	
ITT + RDO populatsioon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Keskmine algtase ± SH	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Kohandatud ravierinevus	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Mõõduka dementsusega patsiendid (MMSE 10-17)		Kerge dementsusega patsiendid (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatsioon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Keskmine algtase ± SH	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Keskmine muutus 24. nädalal ± SH	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Kohandatud ravierinevus	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-väärtus vs platseebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA ravi ja maa faktoritena ning algtaseme ADAS-Cog ühismuutuja. Positiivne muutus viitab paranemisele.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Rivastigmiin imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1 tunniga. Seoses rivastigmiini mõjuga spetsiifilisele ensüümile on biosaadavuse suurenemine ligikaudu 1,5 korda suurem kui annuse suurenemisel oodata. Absoluutne biosaadavus pärast 3 mg annust on ligikaudu 36% ± 13%. Rivastigmiini võtmisel koos toiduga pikeneb imendumine (t_{max}) 90 minutit ning C_{max} väheneb ja AUC väärtus suureneb ligikaudu 30%.

Jaotumine:

Rivastigmiinist seondub plasmavalkudega ligikaudu 40%. See läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja selle näiv jaotusruumala on vahemikus 1,8–2,7 l/kg.

Metabolism:

Rivastigmiin metaboliseeritakse peamiselt koliinesteraasi poolt vahendatud hüdrolyüsil kiiresti ja ulatuslikult (plasma poolväärtusaeg ligikaudu 1 tund) dekarbamüülitud metaboliidiks. *In vitro* pärsib nimetatud metaboliit atsetüülkoliinesteraasi minimaalselt (<10%). *In vitro* uuringute ja loomkatsete andmetel on peamised tsütokroom P450 isoensüümid rivastigmiini metabolismiga minimaalselt seotud. Rivastigmiini plasma kogukliirens oli pärast 0,2 mg intravenoosse annuse manustamist ligikaudu 130 l/h ja vähenes pärast 2,7 mg intravenoosset annust 70 l/h-ni.

Eritumine:

Muutumatul kujul rivastigmiini ei ole uriinist sedastatud; metaboliitide eritumine neerude kaudu on peamine eliminatsioonitee. ^{14}C -rivastigmiini manustamise järgselt oli renaalne eliminatsioon kiire ja 24 tunni jooksul praktiliselt täielik (>90%). Alla 1% manustatud annusest eritub roojaga. Alzheimer'i tõvega patsientidel ei toimu rivastigmiini ega selle dekarbamüleeritud metaboliidi kuhjumist.

Eakad:

Kuigi rivastigmiini biosaadavus on eakatel suurem kui noortel tervetel vabatahtlikel, ei näidanud uuringud Alzheimer'i patsientidega vanuses 50...92 aastat biosaadavuse muutusi seoses vanusega.

Maksakahjustusega isikud:

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega isikutel oli rivastigmiini $C_{\max}$ ligikaudu 60% suurem ja rivastigmiini AUC üle kahe korra suurem kui tervetel isikutel.

Neerukahjustusega isikud:

Mõõduka neerukahjustusega isikutel olid rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC rohkem kui kaks korda suuremad kui tervetel vabatahtlikel; raske neerukahjustusega isikutel aga ei esinenud muutusi rivastigmiini $C_{\max}$ ja AUC osas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel, hiirtel ja koertel täheldati vaid tugevnenud farmakoloogilisest toimest tingitud nähte. Organspetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Kuna katsetes kasutatud loomaliikide tundlikkus kolinergilise stimulatsiooni suhtes oli suur, ei õnnestunud kindlaks teha ohutuspiire inimesele.

Tavapärastes *in vitro* ja *in vivo* testides ei olnud rivastigmiin mutageense toimega, v.a kromosoomi aberratsiooni testid inimese perifeersete lümfotsüütidega annuses, mis ületas 10^4 korda kliiniliselt kasutatud maksimaalse annuse. *In vivo* mikronukleuse test oli negatiivne.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud uuringutes maksimaalse talutava annusega ei leitud viiteid kartsinogeensele toimele, kuigi rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus oli väiksem kui inimeste puhul. Kehapinnale ümber arvutades vastas rivastigmiini ja selle metaboliitide sisaldus ligikaudu inimesel kasutatud maksimaalse annusega 12 mg ööpäevas saavutatud sisaldusele. Võrreldes aga inimese maksimaalse annusega, saavutati loomadel ligi 6-kordne tõus.

Loomadel läbib rivastigmiin platsentaarbarjääri ja eritub piima. Suukaudselt manustatud ravimi uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel ei andnud viiteid rivastigmiini teratogeensusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalne tselluloos
Hüpromelloos
Koloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin
Trükkimiseks kasutatud tint – Must S-1-17822/S-1-17823

Šellak glasuur – 45%
Must raudoksiid
Ammooniumhüdrokksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- HDPE tabletipurk polüpropüleenkorgi ja induktsoonkattega: 250 kapslit
- 28, 56 või 112 kapslit läbipaistvates PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates blistrites
- 50 x 1 kapslit PVC/alumiiniumist läbi vajutatavates perforeeritud üksikannusega blistrites

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17/04/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

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

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Prantsusmaa

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

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim.

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

• **MUUD TINGIMUSED**

Ravimi ohutusseiresüsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimi ohutusseiresüsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1, on olemas ja töötab enne kui ravim on turul ja turuloleku ajal.

Perioodilised ohutusuanded

Rivastigmine Teva kõvakapslite perioodiliste ohutusuannete (PSUR) esitamise ajakava peab järgima viidatava ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamise ajakava.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp – Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 1,5 mg rivastigmiinile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Blistrid

28 kõvakapslit

50 x 1 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

Pudelid

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine Teva 1,5 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister – Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Tabletipurk – Isekleepuv pabersilt – Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 1,5 mg rivastigmiinile

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

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp – Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 3 mg rivastigmiinile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Blistrid

28 kõvakapslit

50 x 1 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

Pudelid

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine Teva 3 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister – Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Ei ole kohaldatav

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Tabletipurk – Isekleepuv pabersilt – Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 3 mg rivastigmiinile

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

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp – Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 4,5 mg rivastigmiinile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Blistrid

28 kõvakapslit

50 x 1 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

Pudelid

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine Teva 4,5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister – Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Tabletipurk – Isekleepuv pabersilt – Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 4,5 mg rivastigmiinile

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

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp – Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 6 mg rivastigmiinile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Blistrid

28 kõvakapslit

50 x 1 kõvakapslit

56 kõvakapslit

112 kõvakapslit

Pudelid

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivastigmine Teva 6 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister – Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Tabletipurk – Isekleepuv pabersilt – Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid
Rivastigminum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab rivastigmiinvesiniktartraati koguses, mis vastab 6 mg rivastigmiinile

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

250 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Neelake alla tervelt ilma purustamata või avamata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid

Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid

Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid

Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid

Rivastigmiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Rivastigmine Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivastigmine Teva võtmist
3. Kuidas Rivastigmine Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivastigmine Teva't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON RIVASTIGMINE TEVA JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Rivastigmine Teva's sisalduv toimeaine on rivastigmiin.

Rivastigmiin kuulub ainete rühma, mida nimetatakse kolliinesteraasi inhibiitoriteks.

Rivastigmine Teva't kasutatakse mäluhäirete raviks Alzheimer'i dementsusega patsientidel.

Seda kasutatakse ka dementsuse raviks Parkinson'i tõvega patsientidel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE RIVASTIGMINE TEVA VÕTMIST

Ärge võtke Rivastigmine Teva't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) rivastigmiini (Rivastigmine Teva toimeaine) või Rivastigmine Teva mõne koostisosa suhtes, mis on loetletud selle infolehe lõigus 6.
- kui see kehtib teie kohta, teavitage sellest oma arsti ja ärge Rivastigmine Teva't võtke..

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivastigmine Teva

- kui teil esinevad või on kunagi esinenud südame rütmihäired.
- kui teil on või on kunagi olnud aktiivne 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 midagi nendest kehtib teie kohta, võib teie arst pidada vajalikuks jälgida teid ravimi kasutamise ajal põhjalikumalt.

Kui te pole Rivastigmine Teva mitu päeva võtnud, ärge võtke Rivastigmine Teva järgmist annust enne arstiga rääkimata.

Rivastigmine Teva't ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 eluaasta).

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rivastigmine Teva't ei tohi manustada samal ajal teiste ravimitega, mille toime on Rivastigmine Teva'le sarnane. Rivastigmine Teva võib mõjutada teiste antikolinergiliste ravimite toimeid (ravimid, mida kasutatakse maokrampide või -spasmide leevendamiseks, Parkinson'i tõve raviks või merehaiguse ärahoidmiseks).

Kui te peate Rivastigmine Teva võtmise ajal minema operatsioonile, rääkige omaarstile enne anesteetikumide saamist, kuna Rivastigmine Teva võib narkoosis olemise ajal tugevdada mõnede lihaskõõlastite toimet.

Rasedus ja imetamine

Teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal.

Raseduse ajal on soovitatav hoiduda Rivastigmine Teva kasutamisest, kui see ei ole hädavajalik.

Te ei tohi Rivastigmine Teva ravi ajal last rinnaga toita. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Rivastigmine Teva 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 TEVA'T VÕTTA

Võtke Rivastigmine Teva't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas ravi alustada

Arst ütleb, milline Rivastigmine Teva annus manustada.

- Ravi alustatakse tavaliselt madala annusega.
- Arst tõstab aeglaselt ravi annust, olenevalt teie ravivastusest.
- Kõrgeim ööpäevane annus on 6 mg, 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 mitme päeva jooksul Rivastigmine Teva't võtnud, ärge võtke järgmist annust enne arstiga rääkimist.

Ravimi võtmine

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

Kui te võtate Rivastigmine Teva't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata rohkem Rivastigmine Teva't kui te peaksite, informeerige sellest oma arsti. Te võite vajada arstiabi. Mõnedel inimestel, kes on kogemata võtnud liiga palju Rivastigmine Teva't, on tekkinud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõrge vererõhk ja hallutsinatsioonid. Samuti võivad tekkida südame löögisageduse aeglustumine ja minestus.

Kui te unustate Rivastigmine Teva't võtta

Kui te avastate, et olete unustanud Rivastigmine Teva annuse võtmata, oodake ja 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 Rivastigmine Teva 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.

Esinemissageduse järgi:

Väga sage (mõjutab rohkem kui ühte patsienti 10-st)
 Sage (mõjutab rohkem kui ühte patsienti 100-st)
 Aeg-ajalt (mõjutab ühte kuni kümnet patsienti 1000-st)
 Harv (mõjutab ühte kuni kümnet patsienti 10 000-st)
 Väga harv (mõjutab vähem kui ühte patsienti 10 000-st)
 Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Väga sage:

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

Sage:

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

Aeg-ajalt:

- depressioon

- unehäired
- minestamine või juhuslik kukkumine
- maksafunktsiooni muutus

Harv:

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

Väga harv:

- 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, liikumiseraskus

Teadmata:

- 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

Dementsuse ja Parkinsoni tõvega patsiendid

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

Väga sage

- värinad

Sage

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

Aeg-ajalt

- ebaregulaarne südamerütm ja halb liigutuste kontroll

Teised kõrvaltoimed, mida on täeldatud rivastigmiini transdermaalsete plaastritega ja mis võivad ilmned ka kõvakapslite kasutamisel:

Sage

- palavik
- raske segasus seisund

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

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS RIVASTIGMINE TEVA'T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Rivastigmine Teva't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Rivastigmine Teva sisaldab

Toimeaine on rivastigmiin.

Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid sisaldavad 1,5 mg rivastigmiini rivastigmiinvesiniktartraadina

Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid sisaldavad 3 mg rivastigmiini rivastigmiinvesiniktartraadina

Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid sisaldavad 4,5 mg rivastigmiini rivastigmiinvesiniktartraadina

Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid sisaldavad 6 mg rivastigmiini rivastigmiinvesiniktartraadina

Abiained on:

Kapsli sisu – mikrokristalne tselluloos, hüpromelloos, kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Kapsli kest – titaandioksiid (E171), želatiin ja trükkimiseks kasutatud tint Must S-1-17822/S-1-17823 (shellak glasuur – 45% etanoolis, mis sisaldab musta raudoksiidi, N-butüülalkoholi, isopropüülalkoholi, propüleenalkoholi ja ammooniumhüdroksiidi). Lisaks sisaldavad Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg kõvakapslid punast raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E 172).

Kuidas Rivastigmine Teva välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapsel

- Rivastigmine Teva 1,5 mg kõvakapslid: valge kaas, millele on trükitud „R” ja valge keha, millele on trükitud „1.5“
- Rivastigmine Teva 3 mg kõvakapslid: kollakasroosat värvi kaas, millele on trükitud „R“ ja kollakasroosat värvi keha, millele on trükitud „3“
- Rivastigmine Teva 4,5 mg kõvakapslid: oranži värvi kaas, millele on trükitud „R“ ja oranži värvi keha, millele on trükitud „4.5“
- Rivastigmine Teva 6 mg kõvakapslid: oranž kaas, millele on trükitud „R“ ja kollakasroosat värvi keha, millele on trükitud „6“

Rivastigmine Teva kõvakapslid on saadaval 28, 56 ja 112 kapsliga blisterpakendites, 50 x 1 kapsliga perforeeritud blistris ja pudelites, mis sisaldavad 250 kapslit.

Müügiloa hoidja

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

Holland

Tootja

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

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

või:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Ühendkuningriik

või:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

või:
TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Prantsusmaa

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.