

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg tvrde kapsule
Rivastigmin HEXAL 3 mg tvrde kapsule
Rivastigmin HEXAL 4,5 mg tvrde kapsule
Rivastigmin HEXAL 6 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 1,5 mg rivastigmina.
Svaka kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 3 mg rivastigmina.
Svaka kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 4,5 mg rivastigmina.
Svaka kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 6 mg rivastigmina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Bjelkasti do žućkasti prašak u kapsuli sa žutom kapicom i žutim tijelom s crvenom oznakom „RIV 1,5 mg“ na tijelu.

Bjelkasti do žućkasti prašak u kapsuli s narančastom kapicom i narančastim tijelom s crvenom oznakom „RIV 3 mg“ na tijelu.

Bjelkasti do žućkasti prašak u kapsuli s crvenom kapicom i crvenim tijelom s bijelom oznakom „RIV 4,5 mg“ na tijelu.

Bjelkasti do žućkasti prašak u kapsuli sa crvenom kapicom i narančastim tijelom s crvenom oznakom „RIV 6 mg“ na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.
Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije ili demencije povezane s Parkinsonovom bolešću. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjernicama. Liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito nadzirati uzima li bolesnik lijek.

Doziranje

Rivastigmin treba primjenjivati dva puta dnevno, uz jutarnji i večernji obrok. Kapsule treba cijele progutati.

Početna doza

1,5 mg dva puta na dan.

Titriranje doze

Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza nakon najmanje dva tjedna liječenja dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg dva puta dnevno. Daljnja se povećanja na dozu od 4,5 mg, a zatim na 6 mg dva puta dnevno, trebaju također temeljiti na dobroj podnošljivosti trenutne doze, a mogu se razmatrati nakon najmanje dva tjedna liječenja s tom dozom.

Ako se u bolesnika s demencijom koja je povezana s Parkinsonovom bolešću tijekom liječenja uoče nuspojave (npr. mučnina, povraćanje, abdominalna bol ili gubitak teka), smanjenje tjelesne težine ili pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma (npr. tremor), oni se mogu izbjeći izostavljanjem jedne ili više doza. Ako nuspojave ustraju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je bolesnik dobro podnosio ili se liječenje može prekinuti.

Doza održavanja

Djelotvorna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; da bi se postigla maksimalna korist od liječenja, bolesnike treba održavati na najvišoj dozi koju dobro podnose. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta dnevno.

Liječenje dozom održavanja može se nastaviti tako dugo dok za bolesnika postoji korist od liječenja. Zbog toga je potrebno redovito provjeravati kliničku korist primjene rivastigmina, osobito u bolesnika koji se liječe dozama manjim od 3 mg dva puta dnevno. Ako nakon 3 mjeseca liječenja bolesnika dozom održavanja ne dođe do povoljne promjene u brzini smanjivanja simptoma demencije u bolesnika, liječenje treba prekinuti. Na prekid liječenja treba također pomicati kad više nije prisutan dokaz terapijskog učinka.

Individualni odgovor pojedinca na rivastigmin ne može se predvidjeti. No veći terapijski učinak uočen je u bolesnika s Parkinsonovom bolešću s umjerenom demencijom. Slično tome, zapažen je veći učinak u bolesnika s Parkinsonovom bolešću s vizualnim halucinacijama (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak nije proučavan u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima duljim od 6 mjeseci.

Ponovni početak liječenja

Ako se liječenje prekine na više od tri dana, treba ga ponovno početi u dozi od 1,5 mg dva puta dnevno. Dozu treba nakon toga titrirati kao što je gore opisano.

Oštećenje bubrega i jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doze. No, u ovih populacija bolesnika, zbog veće izloženosti, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju radi titriranja prema individualnoj podnošljivosti jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre mogu razviti više nuspojava ovisno o dozi. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre, no kapsule rivastigmina mogu se koristiti u ovoj populaciji bolesnika uz pažljivo praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene rivastigmina u pedijatrijskoj populaciji kod liječenja Alzheimerove bolesti.

4.3 Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar rivastigmin, druge derivate karbamata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju pri većim dozama. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost nuspojava (npr. povraćanja).

Kožne reakcije na mjestu primjene mogu se pojaviti kod primjene rivastigminskog flastera i one su uobičajeno blage ili umjerene. Te reakcije same po sebi nisu indikacija senzibilizacije. Primjena rivastigminskog flastera ipak može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Sumnja na alergijski kontaktni dermatitis opravdana je u slučajevima širenja reakcija na mjestu primjene izvan veličine flastera, postojanja dokaza intenzivnije lokalne reakcije (npr. sve veći eritem, edem, papule, vezikule) i simptomi nisu se značajno poboljšali unutar 48 sata nakon uklanjanja flastera. U tim je slučajevima potrebno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike u kojih se razviju reakcije na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis na rivastigminski flaster te koje još treba liječiti rivastigminom treba samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnog testa na alergiju i držati pod strogim liječničkim nadzorom. Neki bolesnici senzibilizirani na rivastigmin izlaganjem rivastigminskom flasteru možda neće moći uzimati rivastigmin u bilo kojem obliku.

Postojala su rijetka iskustva s alergijskim dermatitisom (diseminiranim) u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene rivastigmina bez obzira na put primjene (peroralno, transdermalno). U takvim slučajevima liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

O tome bolesnici i njegovatelji trebaju dobiti odgovarajuće upute.

Titiranje doze: nuspojave (npr. hipertenzija i halucinacije u bolesnika s Alzheimerovom demencijom te pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma, osobito tremora, u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću) zapažene su ubrzo nakon povećanja doze. One mogu reagirati na smanjenje doze. U ostalim je slučajevima prekinuta primjena rivastigmina (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva ovisni su o dozi te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućinom te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Bolesnici s Alzheimerovom bolešću mogu izgubiti na težini. Inhibitori kolinesteraze, uključujući i rivastigmin, povezani su s gubitkom tjelesne težine tih bolesnika. Tijekom liječenja potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

U slučaju teškog povraćanja povezanog s liječenjem rivastigminom, nužno je prikladno podesiti dozu kao što se preporučuje u dijelu 4.2. Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su se takvi događaji javljali osobito nakon povećavanja doze ili visokih doza rivastigmina.

Mora se paziti kada se rivastigmin primjenjuje u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih određenim inhibitorima kolinesteraze, uključujući rivastigmin, može doći do produljenja QT-a na elektrokardiogramu. Rivastigmin može izazvati bradikardiju koja predstavlja faktor rizika za pojavu *torsade de pointes*, pretežno u bolesnika s faktorima rizika. Savjetuje se oprez u bolesnika kod kojih postoji produljenje QTc-a od ranije ili je prisutno u obiteljskoj anamnezi ili koji imaju povećan rizik od razvoja *torsade de pointes*; primjerice onih s nekompenziranim zastojem srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalemiju ili hipomagnezemiju ili pri istodobnoj primjeni s lijekovima za koje je poznato da izazivaju produljenje QT-a i/ili *torsade de pointes*. Može biti potrebno i kliničko praćenje (EKG) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Rivastigmin može uzrokovati povećanu sekreciju želučane kiseline. Treba pažljivo postupati pri liječenju bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja.

Inhibitore kolinesteraze treba pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kolinomimetici mogu inducirati ili pogoršati urinarnu opstrukciju i napadaje. Pri liječenju bolesnika koji su predisponirani za takve bolesti, preporučuje se oprez.

Nije istražena primjena rivastigmina u bolesnika s teškom demencijom Alzheimerove bolesti ili onom povezanom s Parkinsonovom bolešću, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama poremećaja pamćenja (npr. smanjenje kognitivne sposobnosti povezano s dobi) te se stoga ne preporučuje primjena u ovoj populaciji bolesnika.

Poput drugih kolinomimetika, rivastigmin može pogoršati ili inducirati ekstrapiramidne simptome. Pogoršanje (uključujući bradikineziju, diskineziju, neuobičajeni hod) i povećana incidencija ili težina tremora zapaženi su u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.8). U nekim su slučajevima ti događaji doveli do prekida liječenja rivastigminom (npr. prekidi liječenja zbog tremora u 1,7% bolesnika na rivastigminu naspram 0% na placebo). Za te se nuspojave preporučuje kliničko praćenje.

Posebne populacije

U bolesnika s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre može se razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju radi titriranja prema individualnoj podnošljivosti. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre nisu proučavani. No rivastigmin se može koristiti u ovoj populaciji bolesnika te je nužno pažljivo praćenje.

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava te je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolinetskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ako je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje i moguća aditivna djelovanja, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimetcima. Rivastigmin može utjecati na djelovanje antikolinergika (npr. oksibutinina, tolterodina).

Aditivna djelovanja koja dovode do bradikardije (koja može rezultirati sinkopom) prijavljena su prilikom kombinirane primjene raznih beta blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Očekuje se da su kardiovaskularni beta blokatori povezani s većim rizikom, ali su također primljena izvješća u bolesnika koji koriste druge beta blokatore. Stoga je potreban oprez kada se rivastigmin kombinira s beta blokatorima i drugim lijekovima za bradikardiju (npr. antiaritmikima skupine III, antagonistima kalcijevih kanala, glikozidima digitalisa, pilokarpinom).

Obzirom da bradikardija predstavlja rizik za pojavu *torsades de pointes*, kombinacija rivastigmina s lijekovima koji izazivaju produljenje QT-a ili *torsades de pointes* kao što su antipsihotici tj. neki fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin mora se pažljivo pratiti te također može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i rivastigmina.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U skotnih životinja rivastigmin i/ili metaboliti prolaze kroz posteljicu. Nije poznato događa li se to i kod ljudi. Ne postoje klinički podaci o primjeni tijekom trudnoće. U perinatalnim/postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočeno je povećano vrijeme gestacije. Rivastigmin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako nije nužno.

Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Stoga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

Plodnost

Na štakorima nisu zapažena štetna djelovanja rivastigmina na plodnost ili mogućnost reprodukcije (vidjeti dio 5.3). Nisu poznata djelovanja rivastigmina na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postupno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada na strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do omaglice i somnolencije, posebice na početku liječenja ili pri povećavanju doze. Posljedično tome, rivastigmin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga nadležan liječnik treba rutinski procijeniti sposobnost bolesnika s demencijom koji primaju rivastigmin mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi na složenim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave (ADR) su gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), osobito tijekom titracije. Utvrđeno je da su bolesnice u kliničkim ispitivanjima bile osjetljivije od muških bolesnika na gastrointestinalne nuspojave i gubitak tjelesne težine.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u Tablici 1 i 2 navedene su prema MedDRA sustavu klasifikacije organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave navedene ispod u Tablici 1 prikupljene su u bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih rivastigminom.

Tablica 1

Infekcije i infestacije Vrlo rijetko	Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane Vrlo često Često Nije poznato	Anoreksija Smanjen apetit Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji Često Često Često Često Manje često Manje često Vrlo rijetko Nije poznato	Agitacija Konfuzija Tjeskoba Noćne more Nesanica Depresija Halucinacije Agresivnost, nemir
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često Često Često Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Omaglica Glavobolja Somnolencija Tremor Sinkopa Napadaji Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti) Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji Rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Angina pectoris Aritmija srca (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, fibrilacija atrijska i tahikardija) Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Ulkusi želuca i dvanaesnika Gastrointestinalno krvarenje Pankreatitis Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji jetre i žuči Manje često Nije poznato	Povišeni rezultati testova funkcije jetre Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često Rijetko Nije poznato	Hiperhidroza Osip Svrbež, alergijski dermatitis (diseminirani)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često Često Manje često	Umor i astenija Malaksalost Pad
Pretrage Često	Gubitak tjelesne težine

Sljedeće dodatne nuspojave primijećene su kod primjene rivastigminskih transdermalnih flastera: delirij, pireksija, smanjen apetit, urinarna inkontinencija (često), psihomotorna hiperaktivnost (manje često), eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis (nepoznato).

Tablica 2 pokazuje nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću liječenih rivastigminskim kapsulama.

Tablica 2

Poremećaji metabolizma i prehrane Često Često	Smanjeni tek Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji Često Često Često Često Često Nije poznato	Nesanica Tjeskoba Nemir Halucinacije, vizualne Depresija Agresivnost
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često Često Često Često Često Često Često Često Često Manje često Nije poznato	Tremor Omaglica Somnolencija Glavobolja Parkinsonova bolest (pogoršanje) Bradikinezija Diskinezija Hipokinezija Rigor s fenomenom zupčanika Distonija Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji Često Manje često Manje često Nije poznato	Bradikardija Fibrilacija atrijske Atrioventrikularni blok Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji Često Manje često	Hipertenzija Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često Vrlo često Često Često Često	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Prekomjerno lučenje slina
Poremećaji jetre i žuči Nije poznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često Nije poznato	Hiperhidroza Alergijski dermatitis (diseminirani)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Vrlo često Često Često Često	Pad Umor i astenija Poremećaj hoda Hod kod Parkinsonove bolesti

Sljedeća dodatna nuspojava primijećena je u ispitivanju bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću liječenih rivastigminskim transdermalnim flasterima: agitacija (često).

Tablica 3 navodi broj i postotak bolesnika iz specifičnog kliničkog ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, provedenog s rivastigminom u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, pri čemu su nuspojave, koje bi mogle odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma, bile unaprijed definirane.

Tablica 3

Unaprijed definirane nuspojave koje mogu odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Ukupan broj ispitanih bolesnika	362 (100)	179 (100)
Ukupan broj bolesnika s unaprijed definiranom nuspojavom (nuspojavama)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pad	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolest (pogoršanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Prekomjerno lučenje sline	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizam	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Poremećaj kretanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Poremećaj hoda	5 (1,4)	0
Mišićna rigidnost	1 (0,3)	0
Poremećaj ravnoteže	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletna ukočenost	3 (0,8)	0
Tresavica	1 (0,3)	0
Motorička disfunkcija	1 (0,3)	0

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo su svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili liječenje rivastigminom unutar 24 sata od predoziranja.

Kolinergička toksičnost zabilježena je s muskarinskim simptomima koji su tipični za umjereno trovanje poput mioze, rumenila, probavnih poremećaja, uključujući bol u trbuhu, mučninu, povraćanje i proljev, bradikardije, bronhospazma i povećane bronhijalne sekrecije, hiperhidroze, nehotičnog mokrenja i/ili defekacije, suzenja, hipotenzije i hipersekrecije sline.

U težim slučajevima mogu se pojaviti nikotinska djelovanja kao što su mišićna slabost, fascikulacije, napadaji i prestanak disanja s mogućim smrtnim ishodom.

Osim toga, postojala su rijetka iskustva poput vrtoglavice, tremora, glavobolja, pospanosti, konfuznog stanja, hipertenzije, halucinacija i slabosti.

Zbrinjavanje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 1 sat, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja u iduća 24 sata ne daju daljnje doze rivastigmina. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

U slučaju masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza intravenskog atropin sulfata od 0,03 mg/kg, dok sljedeće doze ovise o kliničkom odgovoru. Ne preporučuje se primjena skopolamina kao antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljanim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibitorno djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću inhibicija AChE-a u cerebrospinalnoj tekućini rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji AChE-a.

Klinička ispitivanja kod Alzheimerove demencije

Djelotvornost rivastigmina utvrđena je korištenjem tri neovisne, područno specifične ljestvice za procjenu, koje su upotrebljavane u periodičkim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. One uključuju ADAS-Cog ljestvicu (engl. Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi), CIBIC-Plus ljestvicu (engl. Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, detaljnu globalnu procjenu bolesnika od strane liječnika, u koju su uvršteni podaci dobiveni od njegovatelja) te PDS ljestvicu (engl. Progressive Deterioration Scale, njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije itd.).

Ispitivani bolesnici imali su broj bodova od 10 – 24 na MMSE ljestvici (engl. Mini-Mental State Examination - kratki pregled mentalnog stanja).

U Tablici 4 ispod su prikazani rezultati bolesnika s klinički relevantnim odgovorom, iz udruženih rezultata dva ispitivanja s fleksibilnom dozom, od tri osnovna multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana u bolesnika s blagom do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom. Klinički značajno poboljšanje u ovim ispitivanjima definirano je prvenstveno kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog ljestvici, poboljšanje na CIBIC-Plus ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS ljestvici.

Dodatno, post-hoc definicija odgovora nalazi se u istoj tablici. Za sekundarnu je definiciju odgovora bilo potrebno poboljšanje od 4 boda ili više na ADAS-Cog ljestvici, nikakvo pogoršanje na CIBIC-Plus ljestvici te nikakvo pogoršanje na PDS ljestvici. Srednja vrijednost stvarne dnevne doze za osobe koje su dobro reagirale na liječenje u skupini koja je primala 6-12 mg, prema ovoj definiciji, bila je 9,3 mg. Važno je napomenuti da se ljestvice korištene u ovoj indikaciji razlikuju, a izravne usporedbe rezultata za različita terapijska sredstva nisu valjana.

Tablica 4

Mjerilo odgovora	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)			
	Populacija planirana za liječenje		Zadnje zapažanje preneseno dalje	
	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poboljšanje od najmanje 4 boda	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: poboljšanje od najmanje 10%	26***	17	30***	18
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Klinička ispitivanja kod demencije povezane s Parkinsonovom bolešću

Djelotvornost rivastigmina kod demencije povezane s Parkinsonovom bolešću demonstrirana je u 24-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, osnovnom ispitivanju te njegovoj 24-tjednoj otvorenoj produženoj fazi. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su MMSE (engl. Mini-Mental State Examination) vrijednost od 10 – 24. Djelotvornost je utvrđena primjenom dvije neovisne ljestvice koje su procjenjivane u redovitim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci kako je prikazano u donjoj Tablici 5: ADAS-Cog, mjerilo kognitivne sposobnosti i globalno mjerilo ADCS-CGIC (engl. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, ispitivanje suradljivosti osoba s Alzheimerovom bolešću – globalna procjena bolesnika od strane liječnika).

Tablica 5

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Početna prosječna vrijednost ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/p	n/p
Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/p 0,007 ²	
Populacija ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Početna prosječna vrijednost ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/p	n/p
Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5

Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹	n/p <0,001 ²
---	--	----------------------------

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

² Zbog prikladnosti su prikazani prosječni podaci, analiza po kategorijama provedena je primjenom van Elterenovog testa

ITT: (engl. Intent-To-Treat; populacija planirana za liječenje); RDO: (engl. Retrieved Drop Outs – slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir); LOCF: (engl. Last Observation Carried Forward; zadnje zapažanje preneseno dalje).

Iako se učinak liječenja pokazao u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, podaci su upućivali da je, u odnosu na placebo, veći učinak liječenja viđen u podskupini bolesnika s umjerenom demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću. Slično tome, zapažen je veći učinak liječenja u bolesnika s vizualnim halucinacijama (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolesnici s vizualnim halucinacijama		Bolesnici bez vizualnih halucinacija	
Populacija ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Početna prosječna vrijednost ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Bolesnici s umjerenom demencijom (MMSE 10-17)		Bolesnici s blagom demencijom (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Početna prosječna vrijednost ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

ITT: (engl. Intent-To-Treat; populacija planirana za liječenje); RDO: Retrieved Drop Outs; slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka s rivastigminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije te u liječenju demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rivastigmin se apsorbira brzo i potpuno. Vršne se koncentracije u plazmi postižu za približno 1 sat. Kao posljedica interakcije rivastigmina s njegovim ciljnim enzimom, povećanje bioraspoloživosti je oko 1,5 puta veće od onoga koje se očekuje od povećanja doze. Apsolutna bioraspoloživost nakon

doze od 3 mg iznosi oko $36\% \pm 13\%$. Primjena rivastigmina s hranom odgađa apsorpciju ($t_{\max}$) za 90 minuta te snižava $C_{\max}$ i povećava AUC za otprilike 30%.

Distribucija

Rivastigmin se veže na proteine plazme približno 40%. Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do – 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri (poluvrijeme eliminacije u plazmi je približno 1 sat), primarno hidrolizom posredovanom kolinesterazom, u dekarbamilirani metabolit. *In vitro*, taj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju sljedećim izoenzimima citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na temelju dokaza iz ispitivanja na životinjama, u metabolizam rivastigmina minimalno su uključeni glavni izoenzimi citokroma P450. Ukupni je klirens rivastigmina u plazmi bio oko 130 l/h nakon intravenske doze od 0,2 mg, a smanjio se na 70 l/h nakon intravenske doze od 2,7 mg.

Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nije nađen u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega. Nakon primjene rivastigmina označenog s ^{14}C -, eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1 % primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nakon doza rivastigmina u oralnim kapsulama do 12 mg/dan u bolesnika s Alzheimerovom bolešću uporaba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23 % ($n = 75$ pušača i 549 nepušača).

Starija populacija

Dok je bioraspoloživost rivastigmina veća u starijih nego u mladim zdravim dobrovoljacima, ispitivanja na bolesnicima s Alzheimerovom bolešću u dobi između 50 i 92 godine nisu pokazala da se bioraspoloživost mijenja s dobi.

Oštećenje jetre

$C_{\max}$ rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

Oštećenje bubrega

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, $C_{\max}$ i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u $C_{\max}$ i AUC vrijednostima rivastigmina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora, miševa i pasa otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela, u ispitivanjima na životinjama nisu postignute granice sigurnosti za izloženost lijeku kod ljudi.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10^4 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 također nije pokazao genotoksični potencijal.

U ispitivanjima na miševima i štakorima pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile nije utvrđen dokaz kancerogenosti, iako je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila niža od izloženosti u ljudi. Preračunata na tjelesnu površinu, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je

približno jednaka maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; no u usporedbi s maksimalnom dozom za ljude, u životinja je postignut približno njen 6-struki višekratnik.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima oralne primjene lijeka na skotnim ženjkama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U ispitivanjima oralne primjene lijeka na ženjkama i mužjacima štakora nisu zapažena štetna djelovanja rivastigmina na plodnost ili mogućnost reprodukcije generacije roditelja ili njihovog potomstva.

Primijećen je potencijal rivastigmina za blagu iritaciju oka/sluznice u ispitivanju na kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg tvrde kapsule:

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanijev dioksid (E171)
- željezov oksid, žuti (E172)

Sadržaj kapsule:

- celuloza, mikrokristalična
- magnezijev stearat
- hipromeloza
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Tinta za ispis:

- šelak
- željezov oksid, crveni (E172)

Rivastigmin HEXAL 3 mg i 6 mg tvrde kapsule:

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanijev dioksid (E171)
- željezov oksid, žuti (E172)
- željezov oksid, crveni (E172)

Sadržaj kapsule:

- celuloza, mikrokristalična
- magnezijev stearat
- hipromeloza
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Tinta za ispis:

- šelak
- željezov oksid, crveni (E172)

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg tvrde kapsule:

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanijev dioksid (E171)
- željezov oksid, žuti (E172)
- željezov oksid, crveni (E172)

Sadržaj kapsule:

- celuloza, mikrokristalična
- magnezijev stearat
- hipromeloza
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Tinta za ispis:

- šelak
- titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- Prozirni PVC blister s plavom pokrovnom folijom s 14 kapsula. Svaka kutija sadrži 28, 56 ili 112 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg tvrde kapsule:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg tvrde kapsule:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg tvrde kapsule:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg tvrde kapsule:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11.12.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11.07.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 2 mg rivastigmina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 1 mg natrijevog benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije ili demencije povezane s Parkinsonovom bolešću. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjernicama. Liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito nadzirati uzima li bolesnik lijek.

Oralnu otopinu rivastigmina treba primjenjivati dva puta dnevno, uz jutarnji i večernji obrok.

Propisanu količinu otopine treba izvući iz spremnika pomoću priložene štrcaljke za oralno doziranje.

Oralna otopina rivastigmina može se progutati izravno iz štrcaljke. Oralna otopina rivastigmina i kapsule rivastigmina mogu se izmjenjivati u jednakim dozama.

Početna doza

1,5 mg dva puta na dan.

Titriranje doze

Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza nakon najmanje dva tjedna liječenja dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg dva puta dnevno. Daljnja se povećanja na dozu od 4,5 mg, a zatim na 6 mg dva puta dnevno, trebaju također temeljiti na dobroj podnošljivosti trenutne doze, a mogu se razmatrati nakon najmanje dva tjedna liječenja s tom dozom.

Ako se u bolesnika s demencijom koja je povezana s Parkinsonovom bolešću tijekom liječenja uoče nuspojave (npr. mučnina, povraćanje, abdominalna bol ili gubitak teka), smanjenje tjelesne težine ili pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma (npr. tremor), oni se mogu izbjeći izostavljanjem jedne ili više doza. Ako nuspojave ustraju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je bolesnik dobro podnosio ili se liječenje može prekinuti.

Doza održavanja

Djelotvorna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; da bi se postigla maksimalna korist od liječenja, bolesnike treba održavati na najvišoj dozi koju dobro podnose. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta dnevno.

Liječenje dozom održavanja može se nastaviti tako dugo dok za bolesnika postoji korist od liječenja. Zbog toga je potrebno redovito provjeravati kliničku korist primjene rivastigmina, osobito u bolesnika koji se liječe dozama manjim od 3 mg dva puta dnevno. Ako nakon 3 mjeseca liječenja bolesnika dozom održavanja ne dođe do povoljne promjene u brzini smanjivanja simptoma demencije u bolesnika, liječenje treba prekinuti. Na prekid liječenja treba također pomicati kad više nije prisutan dokaz terapijskog učinka.

Individualni odgovor pojedinca na rivastigmin ne može se predvidjeti. No veći terapijski učinak uočen je u bolesnika s Parkinsonovom bolešću s umjerenom demencijom. Slično tome, zapažen je veći učinak u bolesnika s Parkinsonovom bolešću s vizualnim halucinacijama (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak nije proučavan u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima duljim od 6 mjeseci.

Ponovni početak liječenja

Ako se liječenje prekine na više od tri dana, treba ga ponovno početi u dozi od 1,5 mg dva puta dnevno. Dozu treba nakon toga titrirati kao što je gore opisano.

Oštećenje bubrega i jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doze. No, u ovih populacija bolesnika, zbog veće izloženosti, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju radi titriranja prema individualnoj podnošljivosti jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre mogu razviti više nuspojava ovisno o dozi. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre, no oralna otopina rivastigmina može se koristiti u ovoj populaciji bolesnika uz pažljivo praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene rivastigmina u pedijatrijskoj populaciji kod liječenja Alzheimerove bolesti.

4.3 Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar rivastigmin, druge derivate karbamata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju pri većim dozama. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost nuspojava (npr. povraćanja).

Kožne reakcije na mjestu primjene mogu se pojaviti kod primjene rivastigminskog flastera i one su uobičajeno blage ili umjerene. Te reakcije same po sebi nisu indikacija senzibilizacije. Primjena rivastigminskog flastera ipak može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Sumnja na alergijski kontaktni dermatitis opravdana je u slučajevima širenja reakcija na mjestu primjene izvan veličine flastera, postojanja dokaza intenzivnije lokalne reakcije (npr. sve veći eritem, edem, papule, vezikule) i simptomi nisu se značajno poboljšali unutar 48 sata nakon uklanjanja flastera. U tim je slučajevima potrebno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike u kojih se razviju reakcije na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis na rivastigminski flaster te koje još treba liječiti rivastigminom treba samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnog testa na alergiju i držati pod strogim liječničkim nadzorom. Neki bolesnici senzibilizirani na rivastigmin izlaganjem rivastigminskom flasteru možda neće moći uzimati rivastigmin u bilo kojem obliku.

Postojala su rijetka iskustva s alergijskim dermatitisom (diseminiranim) u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene rivastigmina bez obzira na put primjene (peroralno, transdermalno). U takvim slučajevima liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

O tome bolesnici i njegovatelji trebaju dobiti odgovarajuće upute.

Titriranje doze: nuspojave (npr. hipertenzija i halucinacije u bolesnika s Alzheimerovom demencijom te pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma, osobito tremora, u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću) zapažene su ubrzo nakon povećanja doze. One mogu reagirati na smanjenje doze. U ostalim je slučajevima prekinuta primjena rivastigmina (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva ovisni su o dozi te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućinom te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Bolesnici s Alzheimerovom bolešću mogu izgubiti na težini. Inhibitori kolinesteraze, uključujući i rivastigmin, povezani su s gubitkom tjelesne težine tih bolesnika. Tijekom liječenja potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

U slučaju teškog povraćanja povezanog s liječenjem rivastigminom, nužno je prikladno podesiti dozu kao što se preporučuje u dijelu 4.2. Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su se takvi događaji javljali osobito nakon povećavanja doze ili visokih doza rivastigmina.

Mora se paziti kada se rivastigmin primjenjuje u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih određenim inhibitorima kolinesteraze, uključujući rivastigmin, može doći do produljenja QT-a na elektrokardiogramu. Rivastigmin može izazvati bradikardiju koja predstavlja faktor rizika za pojavu *torsade de pointes*, pretežno u bolesnika s faktorima rizika. Savjetuje se oprez u bolesnika kod kojih postoji produljenje QTc-a od ranije ili je prisutno u obiteljskoj anamnezi ili koji imaju povećan rizik od razvoja *torsade de pointes*; primjerice onih s nekompenziranim zastojem srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalemiju ili hipomagnezemiju ili pri istodobnoj primjeni s lijekovima za koje je poznato da izazivaju produljenje QT-a i/ili *torsade de pointes*. Može biti potrebno i kliničko praćenje (EKG) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Rivastigmin može uzrokovati povećanu sekreciju želučane kiseline. Treba pažljivo postupati pri liječenju bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja.

Inhibitore kolinesteraze treba pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kolinomimetici mogu inducirati ili pogoršati urinarnu opstrukciju i napadaje. Pri liječenju bolesnika koji su predisponirani za takve bolesti, preporučuje se oprez.

Jedna od pomoćnih tvari oralne otopine Rivastigmin HEXAL je natrijev benzoat. Benzojeva kiselina blago nadražuje kožu, oči i sluznicu.

Nije istražena primjena rivastigmina u bolesnika s teškom demencijom Alzheimerove bolesti ili onom povezanom s Parkinsonovom bolešću, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama poremećaja pamćenja (npr. smanjenje kognitivne sposobnosti povezano s dobi) te se stoga ne preporučuje primjena u ovoj populaciji bolesnika.

Poput drugih kolinomimetika, rivastigmin može pogoršati ili inducirati ekstrapiramidne simptome. Pogoršanje (uključujući bradikineziju, diskineziju, neuobičajeni hod) i povećana incidencija ili težina tremora zapaženi su u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.8). U nekim su slučajevima ti događaji doveli do prekida liječenja rivastigminom (npr. prekidi liječenja zbog tremora u 1,7% bolesnika na rivastigminu naspram 0% na placebo). Za te se nuspojave preporučuje kliničko praćenje.

Posebne populacije

U bolesnika s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre može se razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju radi titriranja prema individualnoj podnošljivosti. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre nisu proučavani. No rivastigmin se može koristiti u ovoj populaciji bolesnika te je nužno pažljivo praćenje.

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava te je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava.

Rivastigmin HEXAL sadrži sol benzoatne kiseline i natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 1 mg natrijevog benzoata u jednom ml oralne otopine.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednom ml oralne otopine, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolinškog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ako je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje i moguća aditivna djelovanja, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimetcima. Rivastigmin može utjecati na djelovanje antikolinergika (npr. oksibutinina, tolterodina).

Aditivna djelovanja koja dovode do bradikardije (koja može rezultirati sinkopom) prijavljena su prilikom kombinirane primjene raznih beta blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Očekuje se da su kardiovaskularni beta blokatori povezani s većim rizikom, ali su također primljena izvješća u bolesnika koji koriste druge beta blokatore. Stoga je potreban oprez kada se rivastigmin kombinira s beta blokatorima i drugim lijekovima za bradikardiju (npr. antiaritmikima skupine III, antagonistima kalcijevskih kanala, glikozidima digitalisa, pilokarpinom).

Obzirom da bradikardija predstavlja rizik za pojavu *torsades de pointes*, kombinacija rivastigmina s lijekovima koji izazivaju produljenje QT-a ili *torsades de pointes* kao što su antipsihotici tj. neki fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoziid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin mora se pažljivo pratiti te također može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i rivastigmina.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U skotnih životinja rivastigmin i/ili metaboliti prolaze kroz posteljicu. Nije poznato događa li se to i kod ljudi. Ne postoje klinički podaci o primjeni tijekom trudnoće. U perinatalnim/postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočeno je povećano vrijeme gestacije. Rivastigmin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako nije nužno.

Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Stoga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

Plodnost

Na štakorima nisu zapažena štetna djelovanja rivastigmina na plodnost ili mogućnost reprodukcije (vidjeti dio 5.3). Nisu poznata djelovanja rivastigmina na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postupno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada na strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do omaglice i somnolencije, posebice na početku liječenja ili pri povećavanju doze. Posljedično tome, rivastigmin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga nadležan liječnik treba rutinski procijeniti sposobnost bolesnika s demencijom koji primaju rivastigmin mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi na složenim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave (ADR) su gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), osobito tijekom titracije. Utvrđeno je da su bolesnice u kliničkim ispitivanjima bile osjetljivije od muških bolesnika na gastrointestinalne nuspojave i gubitak tjelesne težine.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u Tablici 1 i Tablici 2 navedene su prema MedDRA sustavu klasifikacije organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nije poznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave navedene ispod u Tablici 1 prikupljene su u bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih rivastigminom.

Tablica 1

Infekcije i infestacije Vrlo rijetko	Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane Vrlo često Često Nije poznato	Anoreksija Smanjen apetit Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji Često Često Često Često Manje često Manje često Vrlo rijetko Nije poznato	Agitacija Konfuzija Tjeskoba Noćne more Nesanica Depresija Halucinacije Agresivnost, nemir
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često Često Često Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Omaglica Glavobolja Somnolencija Tremor Sinkopa Napadaji Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti) Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji Rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Angina pectoris Aritmija srca (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, fibrilacija atrija i tahikardija) Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Ulkusi želuca i dvanaesnika Gastrointestinalno krvarenje Pankreatitis Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji jetre i žuči Manje često Nije poznato	Povišeni rezultati testova funkcije jetre Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često Rijetko Nije poznato	Hiperhidroza Osip Svrbež, alergijski dermatitis (diseminirani)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često Često	Umor i astenija Malaksalost

Manje često	Pad
Pretrage Često	Gubitak tjelesne težine

Sljedeće dodatne nuspojave primijećene su kod primjene rivastigminskih transdermalnih flastera: delirij, pireksija, smanjen apetit, urinarna inkontinencija (često), psihomotorna hiperaktivnost (manje često), eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis (nepoznato).

Tablica 2 pokazuje nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću liječenih kapsulama rivastigmina.

Tablica 2

Poremećaji metabolizma i prehrane Često Često	Smanjeni tek Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji Često Često Često Često Često Nije poznato	Nesanica Tjeskoba Nemir Halucinacije, vizualne Depresija Agresivnost
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često Često Često Često Često Često Često Često Često Manje često Nije poznato	Tremor Omaglica Somnolencija Glavobolja Parkinsonova bolest (pogoršanje) Bradikinezija Diskinezija Hipokinezija Rigor s fenomenom zupčanika Distonija Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji Često Manje često Manje često Nije poznato	Bradikardija Fibrilacija atrijske Atrioventrikularni blok Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji Često Manje često	Hipertenzija Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često Vrlo često Često Često Često	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Prekomjerno lučenje slina
Poremećaji jetre i žuči Nije poznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često Nije poznato	Hiperhidroza Alergijski dermatitis (diseminirani)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Pad
Često	Umor i astenija
Često	Poremećaj hoda
Često	Hod kod Parkinsonove bolesti

Sljedeća dodatna nuspojava primijećena je u ispitivanju bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću liječenih rivastigminskim transdermalnim flasterima: agitacija (često).

Tablica 3 navodi broj i postotak bolesnika iz specifičnog kliničkog ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, provedenog s rivastigminom u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, pri čemu su nuspojave, koje bi mogle odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma, bile unaprijed definirane.

Tablica 3

Unaprijed definirane nuspojave koje mogu odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Ukupan broj ispitanih bolesnika	362 (100)	179 (100)
Ukupan broj bolesnika s unaprijed definiranom nuspojavom (nuspojavama)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pad	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolest (pogoršanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Prekomjerno lučenje slina	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizam	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Poremećaj kretanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Poremećaj hoda	5 (1,4)	0
Mišićna rigidnost	1 (0,3)	0
Poremećaj ravnoteže	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletna ukočenost	3 (0,8)	0
Tresavica	1 (0,3)	0
Motorička disfunkcija	1 (0,3)	0

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo su svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili liječenje rivastigminom unutar 24 sata od predoziranja.

Kolinergička toksičnost zabilježena je s muskarinskim simptomima koji su tipični za umjereno trovanje poput mioze, rumenila, probavnih poremećaja, uključujući bol u trbuhu, mučninu, povraćanje i proljev, bradikardije, bronhospazma i povećane bronhijalne sekrecije, hiperhidroze, nehotičnog mokrenja i/ili defekacije, suzenja, hipotenzije i hipersekrecije slina.

U težim slučajevima mogu se pojaviti nikotinska djelovanja kao što su mišićna slabost, fascikulacije, napadaji i prestanak disanja s mogućim smrtnim ishodom.

Osim toga, postojala su rijetka iskustva poput vrtoglavice, tremora, glavobolja, pospanosti, konfuznog stanja, hipertenzije, halucinacija i slabosti.

Zbrinjavanje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 1 sat, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja u iduća 24 sata ne daju daljnje doze rivastigmina. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

U slučaju masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza intravenskog atropin sulfata od 0,03 mg/kg, dok sljedeće doze ovise o kliničkom odgovoru. Ne preporučuje se primjena skopolamina kao antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljanim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibitorno djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću inhibicija AChE-a u cerebrospinalnoj tekućini rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji AChE-a.

Klinička ispitivanja kod Alzheimerove demencije

Djelotvornost rivastigmina utvrđena je korištenjem tri neovisne, područno specifične ljestvice za procjenu, koje su upotrebljavane u periodičkim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. One uključuju ADAS-Cog ljestvicu (engl. Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi), CIBIC-Plus ljestvicu (engl. Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, detaljnu globalnu procjenu bolesnika od strane liječnika, u koju su uvršteni podaci dobiveni od njegovatelja) te PDS ljestvicu (engl. Progressive Deterioration Scale, njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije itd.).

Ispitivani bolesnici imali su broj bodova od 10 – 24 na MMSE ljestvici (engl. Mini-Mental State Examination – kratki pregled mentalnog stanja).

U Tablici 4 ispod su prikazani rezultati bolesnika s klinički relevantnim odgovorom, iz udruženih rezultata dva ispitivanja s fleksibilnom dozom, od tri osnovna multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana u bolesnika s blagom do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom. Klinički značajno poboljšanje u ovim ispitivanjima definirano je prvenstveno kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog ljestvici, poboljšanje na CIBIC-Plus ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS ljestvici.

Dodatno, post-hoc definicija odgovora nalazi se u istoj tablici. Za sekundarnu je definiciju odgovora bilo potrebno poboljšanje od 4 boda ili više na ADAS-Cog ljestvici, nikakvo pogoršanje na CIBIC-Plus ljestvici te nikakvo pogoršanje na PDS ljestvici. Prosječna vrijednost stvarne dnevne doze za osobe koje su dobro reagirale na liječenje u skupini koja je primala 6-12 mg, prema ovoj definiciji, bila je 9,3 mg. Važno je napomenuti da se ljestvice korištene u ovoj indikaciji razlikuju, a izravne usporedbe rezultata za različita terapijska sredstva nisu važeća.

Tablica 4

Mjerilo odgovora	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)			
	Populacija planirana za liječenje		Zadnje zapažanje preneseno dalje	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poboljšanje od najmanje 4 boda	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: poboljšanje od najmanje 10%	26***	17	30***	18
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Klinička ispitivanja kod demencije povezane s Parkinsonovom bolešću

Djelotvornost rivastigmina kod demencije povezane s Parkinsonovom bolešću demonstrirana je u 24-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, osnovnom ispitivanju te njegovoj 24-tjednoj otvorenoj produženoj fazi. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su MMSE (engl. Mini-Mental State Examination) vrijednost od 10-24. Djelotvornost je utvrđena primjenom dvije neovisne ljestvice koje su procjenjivane u redovitim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci kako je prikazano u donjoj Tablici 5: ADAS-Cog, mjerilo kognitivne sposobnosti i globalno mjerilo ADCS-CGIC (engl. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, ispitivanje suradljivosti osoba s Alzheimerovom bolešću – globalna procjena bolesnika od strane liječnika).

Tablica 5

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Početna prosječna vrijednost ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/p	n/p
Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/p 0,007 ²	

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT - LOCF Početna prosječna vrijednost ± SD Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	(n=287) 24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	(n=154) 24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	(n=289) n/p 3,7 ± 1,4	(n=158) n/p 4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/p <0,001 ²	

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

² Zbog prikladnosti su prikazani prosječni podaci, analiza po kategorijama provedena je primjenom van Elterenovog testa

ITT: (engl. Intent-To-Treat; populacija planirana za liječenje); RDO: (engl. Retrieved Drop Outs – slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir); LOCF: (engl. Last Observation Carried Forward; zadnje zapažanje preneseno dalje).

Iako se učinak liječenja pokazao u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, podaci su upućivali da je, u odnosu na placebo, veći učinak liječenja viđen u podskupini bolesnika s umjerenom demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću. Slično tome, zapažen je veći učinak liječenja u bolesnika s vizualnim halucinacijama (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolesnici s vizualnim halucinacijama		Bolesnici bez vizualnih halucinacija	
Populacija ITT + RDO Početna prosječna vrijednost ± SD Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	(n=107) 25,4 ± 9,9 1,0 ± 9,2	(n=60) 27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	(n=220) 23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	(n=101) 22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Bolesnici s umjerenom demencijom (MMSE 10-17)		Bolesnici s blagom demencijom (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO Početna prosječna vrijednost ± SD Prosječna promjena nakon 24 tjedna ± SD	(n=87) 32,6 ± 10,4 2,6 ± 9,4	(n=44) 33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	(n=237) 20,6 ± 7,9 1,9 ± 7,7	(n=115) 20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

ITT: (engl. Intent-To-Treat; populacija planirana za liječenje); RDO: Retrieved Drop Outs; slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka s rivastigminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije te u liječenju demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rivastigmin se apsorbira brzo i potpuno. Vršne se koncentracije u plazmi postižu za približno 1 sat. Kao posljedica interakcije rivastigmina s njegovim ciljnim enzimom, povećanje bioraspoloživosti je oko 1,5 puta veće od onoga koje se očekuje od povećanja doze. Apsolutna bioraspoloživost nakon doze od 3 mg iznosi oko $36\% \pm 13\%$. Primjena oralne otopine rivastigmina s hranom odgađa apsorpciju ($t_{\max}$) za 74 minuta te snižava $C_{\max}$ za 43% i povećava AUC za otprilike 9%.

Distribucija

Rivastigmin se veže na proteine plazme približno 40%. Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do – 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri (poluvrijeme eliminacije u plazmi je približno 1 sat), primarno hidrolizom posredovanom kolinesterazom, u dekarbamilirani metabolit. *In vitro*, taj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju sljedećim izoenzimima citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na temelju dokaza iz ispitivanja na životinjama, u metabolizam rivastigmina minimalno su uključeni glavni izoenzimi citokroma P450. Ukupni je klirens rivastigmina u plazmi bio oko 130 l/h nakon intravenske doze od 0,2 mg, a smanjio se na 70 l/h nakon intravenske doze od 2,7 mg.

Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nije nađen u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega. Nakon primjene rivastigmina označenog s ^{14}C -, eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1 % primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nakon doza rivastigmina u oralnim kapsulama do 12 mg/dan u bolesnika s Alzheimerovom bolešću uporaba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23 % ($n = 75$ pušača i 549 nepušača).

Starija populacija

Dok je bioraspoloživost rivastigmina veća u starijih nego u mladim zdravim dobrovoljacima, ispitivanja na bolesnicima s Alzheimerovom bolešću u dobi između 50 i 92 godine nisu pokazala da se bioraspoloživost mijenja s dobi.

Oštećenje jetre

$C_{\max}$ rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

Oštećenje bubrega

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, $C_{\max}$ i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u $C_{\max}$ i AUC vrijednostima rivastigmina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora, miševa i pasa otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela, u ispitivanjima na životinjama nisu postignute granice sigurnosti za izloženost lijeku kod ljudi.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10^4 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 također nije pokazao genotoksični potencijal.

U ispitivanjima na miševima i štakorima pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile nije utvrđen dokaz kancerogenosti, iako je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila niža od izloženosti u ljudi. Preračunata na tjelesnu površinu, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; no u usporedbi s maksimalnom dozom za ljude, u životinja je postignut približno njen 6-struki višekratnik.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima oralne primjene lijeka na skotnim ženjkama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U ispitivanjima oralne primjene lijeka na ženjkama i mužjacima štakora nisu zapažena štetna djelovanja rivastigmina na plodnost ili mogućnost reprodukcije generacije roditelja ili njihovog potomstva.

Primijećen je potencijal rivastigmina za blagu iritaciju oka/sluznice u ispitivanju na kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- natrijev benzoat (E211)
- citratna kiselina
- natrijev citrat
- kinolin žuta boja WS (E104)
- voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Oralnu otopinu Rivastigmin HEXAL treba upotrijebiti u roku od 1 mjesec od otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvati u uspravnom položaju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od smeđeg stakla tipa III sa sigurnosnim zatvaračem za djecu, uronjenom cjevčicom i čepom utisnutim u grlo bočice. Bočica od 50 ml ili 120 ml. Oralna otopina pakirana je sa štrcaljkom za oralno doziranje u plastičnom cjevastom spremniku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Propisanu količinu otopine treba izvući iz bočice pomoću priložene štrcaljke za oralno doziranje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11.12.2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11.07.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Tvrde želatinske kapsule

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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

Oralna otopina

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)..

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ALU/PVC BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 1,5 mg rivastigmina (u obliku rivastigmin hidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule se moraju progutati cijele, bez drobljenja ili otvaranja. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALU/PVC BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ALU/PVC BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Rivastigmin HEXAL 3 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 3 mg rivastigmina (u obliku rivastigmin hidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule se moraju progutati cijele, bez drobljenja ili otvaranja. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivastigmin HEXAL 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALU/PVC BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Rivastigmin HEXAL 3 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ALU/PVC BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 4,5 mg rivastigmina (u obliku rivastigmin hidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule se moraju progutati cijele, bez drobljenja ili otvaranja. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALU/PVC BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ALU/PVC BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Rivastigmin HEXAL 6 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 6 mg rivastigmina (u obliku rivastigmin hidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule se moraju progutati cijele, bez drobljenja ili otvaranja. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivastigmin HEXAL 6 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALU/PVC BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Rivastigmin HEXAL 6 mg tvrde kapsule

rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEXAL AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA ZA STAKLENU BOČICU
NALJEPNICA ZA STAKLENU BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml oralna otopina

rivastigmin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki ml sadrži 2 mg rivastigmina (u obliku rivastigmin hidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E 211). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 ml oralna otopina

120 ml oralna otopina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon otvaranja: 1 mjesec

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.
Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE ZBRINJAVANJE LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Samo za kartonsku kutiju:
Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Samo za kartonsku kutiju:

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Samo za kartonsku kutiju:

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg tvrde kapsule

Rivastigmin HEXAL 3 mg tvrde kapsule

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg tvrde kapsule

Rivastigmin HEXAL 6 mg tvrde kapsule

rivastigmin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rivastigmin HEXAL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivastigmin HEXAL
3. Kako uzimati Rivastigmin HEXAL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rivastigmin HEXAL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rivastigmin HEXAL i za što se koristi

Djelatna tvar Rivastigmina HEXAL je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom ili demencijom uslijed Parkinsonove bolesti, određene živčane stanice odumiru u mozgu, što dovodi do niskih razina neurotransmitera acetilkolina (tvari koja živčanim stanicama omogućava međusobnu komunikaciju). Rivastigmin djeluje blokiranjem enzima koji razgrađuju acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokirajući te enzime, Rivastigmin HEXAL omogućava povećanje razina acetilkolina u mozgu, što pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti i demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin HEXAL se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s blago do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualnu sposobnost i ponašanje. Kapsule i peroralna otopina mogu se primjenjivati i za liječenje demencije u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivastigmin HEXAL

Nemojte uzimati Rivastigmin HEXAL

- ako ste alergični na rivastigmin (djelatnu tvar Rivastigmina HEXAL) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste ranije imali kožnu reakciju koja ukazuje na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminom.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i nemojte uzimati Rivastigmin HEXAL.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Rivastigmin HEXAL

- ako imate ili ste imali srčani problem kao što su nepravilni ili usporeni otkucaji srca, produljenje QTc intervala, produljenja QTc intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, *torsade de pointes* ili imate nisku razinu kalija ili magnezija u krvi,
- ako imate ili ste imali aktivni čir želuca,
- ako imate ili ste imali otežano mokrenje,
- ako imate ili ste imali napadaje,
- ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih putova,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije bubrega,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije jetre,
- ako imate drhtavicu,
- ako imate malu tjelesnu težinu,
- ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanja i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako više od tri dana niste uzeli Rivastigmin HEXAL, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Ne postoji značajna primjena Rivastigmina HEXAL u pedijatrijskoj populaciji kod liječenja Alzheimerove bolesti.

Drugi lijekovi i Rivastigmin HEXAL

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rivastigmin HEXAL ne smije se davati istodobno s drugim lijekovima sa sličnim djelovanjem Rivastigminu HEXAL. Rivastigmin HEXAL može utjecati na antikolinergičke lijekove (lijekove koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu, za liječenje Parkinsonove bolesti ili za sprečavanje mučnine na putovanju).

Rivastigmine HEXAL ne smije se davati istodobno s metoklopramidom (lijekom koji se koristi za ublažavanje ili sprečavanje mučnine i povraćanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su ukočeni udovi i drhtanje ruku.

Ako se, tijekom primjene Rivastigmina HEXAL, morate podvrgnuti operaciji, obavijestite liječnika prije nego što Vam primjeni bilo koji anestetik, jer Rivastigmin HEXAL može tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Potreban je oprez kod uzimanja Rivastigmina HEXAL zajedno s beta blokatorima (lijekovima kao što je atenolol koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine i drugih srčanih stanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su usporavanje otkucaja srca (bradikardija) koje dovodi do nesvjestice ili gubitka svijesti.

Potreban je oprez kod uzimanja Rivastigmina HEXAL zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na ritam srca ili električni sustav srca (produljenje QT-a).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, koristi primjene Rivastigmina HEXAL moraju se procijeniti u odnosu na moguće djelovanje na nerođeno dijete. Rivastigmin HEXAL ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije nužno potrebno.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja Rivastigminom HEXAL.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima.

Rivastigmin HEXAL može uzrokovati omaglicu i pospanost, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja doze. Ako osjećate omaglicu ili pospanost, nemojte upravljati vozilima i strojevima ili izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

3. Kako uzimati Rivastigmine HEXAL

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koju dozu Rivastigmina HEXAL trebate uzimati.

- Liječenje obično započinje niskom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.
- Najviša doza koju smijete uzimati je 6 mg dva puta na dan.

Liječnik će redovito provjeravati djeluje li lijek. Liječnik će također pratiti Vašu tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.

Ako više od tri dana niste uzeli Rivastigmin HEXAL, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Uzimanje lijeka

- Recite osobi koja Vas neguje da uzimate Rivastigmin HEXAL.
- Da bi Vam ovaj lijek koristio, uzimajte ga svaki dan.
- Trebate uzimati Rivastigmin HEXAL dva puta na dan, ujutro i uvečer uz obrok.
- Kapsule progutajte cijele uz tekućinu.
- Nemojte otvarati niti lomiti kapsule.

Ako uzmete više kapsula Rivastigmin HEXAL nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više Rivastigmina HEXAL nego biste trebali, obavijestite svog liječnika. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno uzeli previše Rivastigmina HEXAL su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

Ako ste zaboravili uzeti Rivastigmin HEXAL

Ako primijetite da ste zaboravili uzeti svoju dozu Rivastigmina HEXAL, pričekajte i uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemote uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete uzimati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

Vrlo često (pojavljuje se u više od 1 na 10 osoba)

- Osjećaj omaglice
- Gubitak teka
- Želučani problemi poput osjećaja mučnine ili povraćanja, proljev

Često (pojavljuje se u 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Znojenje
- Glavobolja
- Žgaravica
- Gubitak tjelesne težine
- Bol u želucu
- Osjećaj nemira
- Osjećaj umora ili slabosti
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje ili osjećaj zbunjenosti
- Smanjen apetit
- Noćne more

Manje često (pojavljuje se u 1 na 100 osoba)

- Depresija
- Teškoće sa spavanjem
- Nesvjestica ili nehotično padanje
- Promjene u normalnom radu jetre

Rijetko (pojavljuje se u 1 na 1000 osoba)

- Bol u prsima
- Osip, svrbež
- Napadaji
- Čirevi na želucu ili crijevu

Vrlo rijetko (pojavljuje se u 1 na 10 000 osoba)

- Visoki krvni tlak
- Infekcija mokraćnog sustava
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca
- Krvarenje u crijevima – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Upala gušterače – znakovi uključuju jaku bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta

Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Jako povraćanje koje može dovesti do puknuća cijevi koja spaja usta sa želucem (jednjaka)
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjiva mučnina, povraćanje, umor i gubitak teka)
- Agresivnost, osjećaj nemira
- Nepravilni otkucaji srca
- Pisa sindrom (stanje koje uključuje nevoljnu kontrakciju mišića s abnormalnim savijanjem tijela i glave na jednu stranu)

Bolesnici s demencijom i Parkinsonovom bolešću

Ovi bolesnici češće imaju neke nuspojave. Također imaju neke dodatne nuspojave:

Vrlo često (pojavljuje se u više od 1 na 10 osoba)

- Drhtanje

- Gubitak svijesti
- Nehotično padanje

Često (pojavljuje se u 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Osjećaj nemira
- Usporeni i ubrzani otkucaji srca
- Teškoće sa spavanjem
- Prekomjerno stvaranje sline i dehidracija
- Neuobičajeno spori pokreti ili pokreti koje ne možete kontrolirati
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta i mišićna slabost

Manje često (pojavljuje se u 1 na 100 osoba)

- Nepravilni otkucaji srca i slaba kontrola pokreta

Ostale nuspojave primijećene s flasterima za kožu i koje se mogu javiti kod primjene tvrdih kapsula:

Često (pojavljuje se u 1 na 10 osoba)

- Vrućica
- Teška zbunjenost
- Urinarna inkontinencija (nemogućnost adekvatnog zadržavanja urina)

Manje često (pojavljuje se u 1 na 100 osoba)

- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)

Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Alergijska reakcija kod primjene flastera, kao što su plikovi ili upala kože

Ako se pojavi bilo koja od ovih nuspojava, obratite se svojem liječniku jer možda trebate medicinsku pomoć.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rivastigmin HEXAL

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Rivastigmin HEXAL se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rivastigmin HEXAL sadrži

- Djelatna tvar je rivastigmin.
- Drugi sastojci su: hipromeloza, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, želatina, žuti željezov oksid, crveni željezov oksid, titanijev dioksid i šelak.

Svaka kapsula Rivastigmina HEXAL od 1,5 mg sadrži 1,5 mg rivastigmina.

Svaka kapsula Rivastigmina HEXAL od 3 mg sadrži 3 mg rivastigmina.

Svaka kapsula Rivastigmina HEXAL od 4,5 mg sadrži 4,5 mg rivastigmina.

Svaka kapsula Rivastigmina HEXAL od 6 mg sadrži 6 mg rivastigmina.

Kako Rivastigmin HEXAL izgleda i sadržaj pakiranja

- Rivastigmin HEXAL 1,5 mg tvrde kapsule, koje sadrže bjelkasti do žućkasti prašak, imaju žutu kapicu i žuto tijelo s crvenom oznakom „RIV 1,5 mg“.
- Rivastigmin HEXAL 3 mg tvrde kapsule, koje sadrže bjelkasti do žućkasti prašak, imaju narančastu kapicu i narančasto tijelo s crvenom oznakom „RIV 3 mg“.
- Rivastigmin HEXAL 4,5 mg tvrde kapsule, koje sadrže bjelkasti do žućkasti prašak, imaju crvenu kapicu i crveno tijelo s bijelom oznakom „RIV 4,5 mg“.
- Rivastigmin HEXAL 6 mg tvrde kapsule, koje sadrže bjelkasti do žućkasti prašak, imaju crvenu kapicu i narančasto tijelo s crvenom oznakom „RIV 6 mg“.
- Pakirane su u blistere koji su dostupni u tri pakovanja različitih veličina (28, 56 ili 112 kapsula), no ta pakovanja možda nisu dostupna u Vašoj zemlji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Njemačka

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 5628033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτς 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Hrvatska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml oralna otopina
rivastigmin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek je propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rivastigmin HEXAL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivastigmin HEXAL
3. Kako uzimati Rivastigmin HEXAL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rivastigmin HEXAL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rivastigmin HEXAL i za što se koristi

Djelatna tvar Rivastigmina HEXAL je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom ili demencijom uslijed Parkinsonove bolesti, određene živčane stanice odumiru u mozgu, što dovodi do niskih razina neurotransmitera acetilkolina (tvari koja živčanim stanicama omogućava međusobnu komunikaciju). Rivastigmin djeluje blokiranjem enzima koji razgrađuju acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokirajući te enzime, Rivastigmin HEXAL omogućava povećanje razina acetilkolina u mozgu, što pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti i demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin HEXAL se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s blago do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualnu sposobnost i ponašanje. Kapsule i peroralna otopina mogu se primjenjivati i za liječenje demencije u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivastigmin HEXAL

Nemojte uzimati Rivastigmin HEXAL

- ako ste alergični na rivastigmin (djelatnu tvar Rivastigmina HEXAL) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste ranije imali kožnu reakciju koja ukazuje na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminom.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i nemojte uzimati Rivastigmin HEXAL.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete HEXAL

- ako imate ili ste imali srčani problem kao što su nepravilni ili usporeni otkucaji srca, produljenje QTc intervala, produljenja QTc intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, *torsade de pointes* ili imate nisku razinu kalija ili magnezija u krvi,
- ako imate ili ste imali aktivni čir želuca.
- ako imate ili ste imali otežano mokrenje,
- ako imate ili ste imali napadaje,
- ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih putova,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije bubrega,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije jetre,
- ako imate drhtavicu,
- ako imate malu tjelesnu težinu,
- ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanja i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako više od tri dana niste uzeli Rivastigmin HEXAL, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Ne postoji značajna primjena Rivastigmina HEXAL u pedijatrijskoj populaciji kod liječenja Alzheimerove bolesti.

Drugi lijekovi i Rivastigmin HEXAL

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rivastigmin HEXAL ne smije se davati istodobno s drugim lijekovima sa sličnim djelovanjem Rivastigminu HEXAL. Rivastigmin HEXAL može utjecati na antikolinergičke lijekove (lijekove koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu, za liječenje Parkinsonove bolesti ili za sprečavanje mučnine na putovanju).

Rivastigmine HEXAL se ne smije davati istodobno s metoklopramidom (lijekom koji se koristi za ublažavanje ili sprečavanje mučnine i povraćanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su ukočeni udovi i drhtanje ruku.

Ako se tijekom primjene Rivastigmina HEXAL morate podvrgnuti operaciji, obavijestite liječnika prije nego što na Vama primijeni bilo koji anestetik jer Rivastigmin HEXAL može tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Potreban je oprez kod uzimanja Rivastigmina HEXAL zajedno s beta blokatorima (lijekovima kao što je atenolol koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine i drugih srčanih stanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su usporavanje otkucaja srca (bradikardija) koje dovodi do nesvjestice ili gubitka svijesti.

Potreban je oprez kod uzimanja Rivastigmina HEXAL zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na ritam srca ili električni sustav srca (produljenje QT-a).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, koristi primjene Rivastigmina HEXAL moraju se procijeniti u odnosu na moguće djelovanje na nerođeno dijete. Rivastigmin HEXAL ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije nužno potrebno.

Ne smijete dojit tijekom liječenja Rivastigminom HEXAL.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima.

Rivastigmin HEXAL može uzrokovati omaglicu i pospanost, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja doze. Ako osjećate omaglicu ili pospanost, nemojte upravljati vozilima ili izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

Rivastigmin HEXAL sadrži natrijev benzoat i natrij

Ovaj lijek sadrži 1 mg natrijevog benzoata u jednom ml oralne otopine.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednom ml oralne otopine, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rivastigmin HEXAL

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koju dozu Rivastigmina HEXAL trebate uzimati.

- Liječenje obično započinje niskom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.
- Najviša doza koju smijete uzimati je 6 mg (što odgovara 3 ml) dva puta na dan.

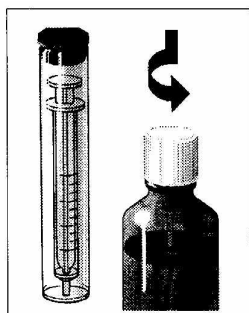
Liječnik će redovito provjeravati djeluje li lijek. Liječnik će također pratiti Vašu tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.

Ako više od tri dana niste uzeli Rivastigmin HEXAL, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

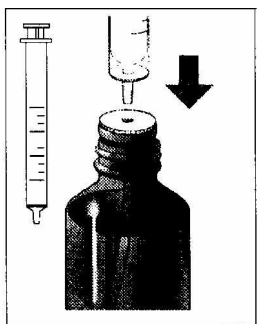
Uzimanje lijeka

- Recite osobi koja Vas neguje da uzimate Rivastigmin HEXAL.
- Da bi Vam ovaj lijek koristio, uzimajte ga svaki dan.
- Trebate uzimati Rivastigmin HEXAL dva puta na dan, ujutro i uvečer uz obrok.

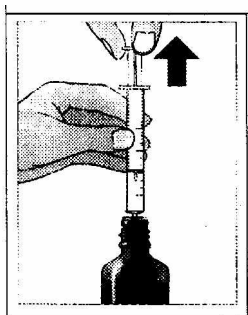
Kako uzimati ovaj lijek



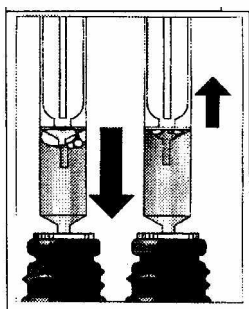
1. Priprema bočice i štrcaljke
 - Izvadite štrcaljku iz zaštitne vrećice.
 - Pritisnite i okrenite sigurnosni zatvarač te otvorite bočicu.



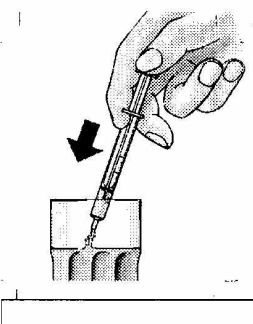
2. Pričvršćivanje štrcaljke na bočicu
 - Gurnite mlaznicu štrcaljke u otvor na bijelom čepu.



3. Punjenje štrcaljke
 - Povucite klip do odgovarajuće oznake doze koju Vam je propisao liječnik.



4. Uklanjanje mjehurića
 - Gurnite i povucite klip nekoliko puta kako biste uklonili mjehuriće.
 - Nekoliko manjih mjehurića nije važno jer neće nikako utjecati na dozu.
 - Provjerite je li doza točna.
 - Zatim izvucite štrcaljku iz bočice.



5. Uzimanje lijeka
 - Progutajte lijek izravno iz štrcaljke.
 - Lijek možete i pomiješati s vodom u čašici. Pomiješajte i popijte svu mješavinu.



6. Nakon uporabe štrcaljke
 - Čistom maramicom obrišite vanjsku stranu štrcaljke.
 - Zatim štrcaljku vratite u zaštitnu vrećicu.
 - Vratite sigurnosni zatvarač na bočicu te je zatvorite.

Ako uzmete više kapsula Rivastigmin HEXAL nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više Rivastigmina HEXAL nego biste trebali, obavijestite svog liječnika. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno uzeli previše Rivastigmina HEXAL su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

Ako ste zaboravili uzeti Rivastigmin HEXAL

Ako primijetite da ste zaboravili uzeti svoju dozu Rivastigmina HEXAL, pričekajte i uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete uzimati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

Vrlo često (pojavljuju se u više od 1 na 10 osoba)

- Osjećaj omaglice
- Gubitak teka
- Želučani problemi poput osjećaja mučnine ili povraćanja, proljev

Često (pojavljuju se u 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Znojenje
- Glavobolja
- Žgaravica
- Gubitak tjelesne težine
- Bol u želucu
- Osjećaj nemira
- Osjećaj umora ili slabosti
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje ili osjećaj zbunjenosti
- Smanjen apetit
- Noćne more

Manje često (pojavljuju se u 1 na 100 osoba)

- Depresija
- Teškoće sa spavanjem
- Nesvjestica ili nehotično padanje
- Promjene u normalnom radu jetre

Rijetko (pojavljuju se u 1 na 1000 osoba)

- Bol u prsima
- Osip, svrbež
- Napadaji
- Čirevi na želucu ili crijevu

Vrlo rijetko (pojavljuju se u 1 na 10 000 osoba)

- Visoki krvni tlak
- Infekcija mokraćnog sustava
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca
- Krvarenje u crijevima – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Upala gušterače – znakovi uključuju jaku bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta

Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Jako povraćanje koje može dovesti do puknuća cijevi koja spaja usta sa želucem (jednjaka)
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjiva mučnina, povraćanje, umor i gubitak teka)
- Agresivnost, osjećaj nemira
- Nepravilni otkucaji srca
- Pisa sindrom (stanje koje uključuje nevoljnu kontrakciju mišića s abnormalnim savijanjem tijela i glave na jednu stranu)

Bolesnici s demencijom i Parkinsonovom bolešću

Ovi bolesnici češće imaju neke nuspojave. Također imaju neke dodatne nuspojave:

Vrlo često (pojavljuju se u 1 na 10 osoba)

- Drhtanje
- Gubitak svijesti
- Nehotično padanje

Često (pojavljuju se u 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Osjećaj nemira
- Usporeni i ubrzani otkucaji srca
- Teškoće sa spavanjem
- Prekomjerno stvaranje slina i dehidracija
- Neuobičajeno spori pokreti ili pokreti koje ne možete kontrolirati
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta i mišićna slabost

Manje često (pojavljuju se u 1 na 100 osoba)

- Nepravilni otkucaji srca i slaba kontrola pokreta

Ostale nuspojave primijećene s flasterima za kožu i koje se mogu javiti kod primjene oralne otopine:

Često (pojavljuju se u 1 na 10 osoba)

- Vrućica
- Teška zbunjenost
- Urinarna inkontinencija (nemogućnost adekvatnog zadržavanja urina)

Manje često (pojavljuje se u 1 na 100 osoba)

- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)

Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Alergijska reakcija kod primjene flastera, kao što su plikovi ili upala kože

Ako se pojavi bilo koja od ovih nuspojava, obratite se svojem liječniku jer možda trebate medicinsku pomoć.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rivastigmin HEXAL

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Rivastigmin HEXAL se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvati u uspravnom položaju.

Oralnu otopinu Rivastigmin HEXAL upotrijebite u roku od 1 mjesec od otvaranja bočice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rivastigmin HEXAL sadrži

- Djelatna tvar je rivastigmin. Svaki ml sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 2 mg baze rivastigmina.
- Drugi sastojci su: natrijev benzoat (E211), citratna kiselina, natrijev citrat, kinolin žuta boja WS (E104) i pročišćena voda. Pogledajte dio 2 „Rivastigmin Hexal sadrži natrijev benzoat i natrij“.

Kako Rivastigmin HEXAL izgleda i sadržaj pakiranja

Oralna otopina Rivastigmin HEXAL isporučuje se kao bistra, žuta otopina od 50 ml ili 120 ml (2 mg/ml baze) u smeđoj staklenoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem za djecu, pjenastom oblogom, umetnutom cjevčicom i čepom utisnutim u grlo bočice. Oralna otopina pakirana je sa štrcaljkom za oralno doziranje u plastičnom cjevastom spremniku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Njemačka

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτς 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Hrvatska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za rivastigmin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

Na temelju podataka iz literature koji upućuju na uzročno-posljedičnu povezanost između rivastigmina i pleurotonusa, koji prijavljuju pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, uključujući povezanost doze i učinka u nekim slučajevima, a s obzirom na potencijalni učinak klase lijekova, preporučuje se izmijeniti i dopuniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže rivastigmin u skladu s tim kako bi se uključila nuspojava „pleurotonus”, također poznata kao Pisa sindrom.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za rivastigmin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) rivastigmin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.