

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1,5 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

A kapszula fehér felső része „R” felirattal, fehér alsó része „1,5” felirattal van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe-, közepesen súlyos Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelésére.

Idiopátiás Parkinson-kórban szenvedő betegek enyhe-, közepesen súlyos demenciájának tüneti kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés elrendelését és felügyeletét az Alzheimer-típusú, illetve a Parkinson-kórhoz társuló demencia diagnózisának felállításában és terápiájában jártas orvosnak kell végeznie. A diagnózist a mindenkor irányelvek alapján kell felállítani. A rivasztigmin-kezelés csak akkor kezdhető el, ha rendelkezésre áll egy olyan gondozó személy, aki rendszeresen felügyeli a beteg gyógyszereszedését.

A rivasztigmint naponta kétszer, a reggeli és az esti étkezéssel kell bevenni. A kapszulákat egészben kell lenyelni.

Kezdő dózis

Naponta kétszer 1,5 mg.

Dózisbeállítás

A kezdő adag naponta kétszer 1,5 mg. Ha a beteg ezt a dózist minimum 2 héten át jól tolerálja, az adag naponta kétszer 3 mg-ra növelhető. A későbbi, napi kétszer 4,5 mg-ra, illetve napi kétszer 6 mg-ra történő fokozatos dózisonöveléseknek szintén a jelenlegi dózis jó tolerálhatóságán kell alapulniuk, adásukat az előző adaggal történt minimum két hetes panaszmentes kezelést követően lehet mérlegelni.

Amennyiben a kezelés során mellékhatások (pl. hányinger, hányás, hasi fájdalom, étvágycsökkenés), testtömeg-csökkenés, vagy az extrapiramidális tünetek (pl. tremor) rosszabbodása figyelhető meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegek esetében, egy vagy több gyógyszeradag bevitelének kihagyását követően ezek javulhatnak. Ha a mellékhatások továbbra is fennállnának, a dózist ideiglenesen az előző, jól tolerált adagra kell csökkenteni, vagy meg kell szakítani a kezelést.

Fenntartó adag

A hatékony dózis naponta kétszer 3 mg-6 mg. A maximális terápiás előny biztosítása érdekében a betegeket a legmagasabb, általuk még jól tolerált adagon kell tartani. Javasolt legnagyobb napi adag: naponta kétszer 6 mg.

A fenntartó kezelés olyan hosszú ideig folytatható, amíg az terápiás előnyt nyújt a betegnek. Ezért a rivasztigmin-kezelés nyújtotta klinikai előnyt rendszeresen újra kell értékelni, különösen a napi kétszer 3 mg-nál kisebb adagokkal kezelt betegek esetében. Ha 3 hónapos fenntartó kezelés után a demenciás tünetek hanyatlásának mértékében nem történik javulás, akkor a kezelést abba kell hagyni. Akkor is fontolóra kell venni a kezelés felfüggesztését, amikor a terápiás hatás megszűnte nyilvánvalóvá válik.

A rivasztigminre adott individuális válasz nem látható előre. Azonban nagyobb terápiás hatást tapasztaltak azon Parkinson-kóros betegeknél, akik közepesen súlyos demenciában szenvedtek. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon Parkinson-kóros betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 5.1 pont).

A kezelés hatékonyságára 6 hónapnál hosszabb idejű placebo-kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A terápia újrakezdése

Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakad, az újrakezdést napi kétszer 1,5 mg dózissal kell indítani. A dózis beállítását ez esetben a fent leírtak szerint kell végezni.

Vese- és májkárosodás

Enyhe, illetve közepesúlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózismódosítás. Azonban ebben a betegcsoportban a megnövekedett expozíció miatt a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel a klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.4 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.4 pont).

Gyermekkor

A rivasztigmin nem javasolt gyermekek számára.

4.3 Ellenjavallatok

E gyógyszer alkalmazása ellenjavallt

- a készítmény hatóanyagával, más karbamát-származékokkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, továbbá

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mellékhatások incidenciája és súlyossága általában az adagok nagyságával növekszik. Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakadna, a gyógyszereszedést – az esetleges mellékhatások (pl. hányás) kockázatának csökkentése érdekében – ismét napi kétszer 1,5 mg dózissal kell újraindítani.

Dózisbeállítás: röviddel a dózisznövelést követően mellékhatásokat (pl. hypertóniát és hallucinációkat az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél és az extrapiramidális tünetek – különösen a tremor – rosszabbodását a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél) figyeltek meg, amelyek javulhatnak a dóziscsökkentés következtében. Más esetekben a rivasztigmin adását felfüggesztették (lásd 4.8 pont).

Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, mint pl. a hányinger, hányás és hasmenés dózis függőek, és különösen a terápia kezdetén és/vagy a dózis növelésekor fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). E mellékhatások nők esetében gyakoribbak. Azok a betegek, akik tartós hányás vagy hasmenés miatt a dehydratio jeleit vagy tüneteit mutatják, intravénás folyadékkal kezelhetők, és, ha felismerésre kerül, a dózis csökkentése vagy a gyógyszer elhagyása és azonnali kezelés szükséges. A dehydratio súlyos következményekkel járhat.

Az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek veszíthetnek testtömegükből. A testtömeg-csökkenést a kolinészteráz-gátlókkal – beleértve a rivasztigmint is – történő kezeléssel hozzák kapcsolatba. A kezelés ideje alatt a testtömeget ellenőrizni kell.

Rivasztigmin-kezeléssel összefüggő súlyos hányás esetén a 4.2 pontban javasoltaknak megfelelően kell a dózist beállítani. Néhány esetben a súlyos hányás nyelőcső ruptúrával járt (lásd 4.8 pont). Ilyen esetek különösen dózis növelésekor vagy nagy dózisu rivasztigmin adásakor jelentkeznek.

A rivasztigmin alkalmazása különös óvatosságot igényel sick sinus szindróma vagy ingerületvezetési rendellenességek (sino-atrialis block, atrio-ventricularis block) esetén (lásd 4.8 pont).

A rivasztigmin fokozhatja a gyomorsav-szekréciót. Óvatosság szükséges aktív gyomor- vagy nyombélfekélyes, illetve ezen betegségre hajlamos betegek kezelésekor.

Amennyiben a beteg anamnézisében asthma vagy obstructiv tüdőbetegség szerepel, a kolinészteráz-gátlók rendelésekor nagy odafigyelés szükséges.

A kolinomimetikumok előidézhetik vagy súlyosbíthatják a húgyúti elzáródást és görcsöket, ezért erre a betegségre hajlamos betegek kezelésekor óvatosság ajánlott.

A rivasztigmin alkalmazását még nem vizsgálták súlyos Alzheimer-típusú és Parkinson-kórhoz társuló demenciában, illetve más típusú demenciában vagy egyéb memóriazavarban (pl. korfüggő kognitív funkcióromlásban) szenvedő betegeknél, és ezért alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt.

A többi kolinomimetikumokhoz hasonlóan a rivasztigmin súlyosbíthat vagy kiválthat extrapyramidalis tüneteket. A tremor incidenciájának, illetve intenzitásának fokozódását és a betegség romlását (beleértve a bradykinesiát, dyskinesiát, természetellenes testtartást) figyelték meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Egyes esetekben (pl. kezelés megszakítása tremor kialakulása miatt: 1,7% a rivasztigmin mellett, míg 0% a placebo mellett) ezek az események a rivasztigmin-kezelés abbahagyásához vezettek. Ezen mellékhatások klinikai monitorozása javasolt.

Speciális betegcsoportok

Klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. A Rivastigmin Teva azonban alkalmazható ennél a betegcsoportnál, ilyenkor szoros monitorozás szükséges.

Az 50 kg alatti testtömegű betegeknél több mellékhatás tapasztalható, és nagyobb a valószínűsége annak, hogy meg kell szakítani kezelésüket a mellékhatások miatt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mint kolinészteráz-gátló, a rivasztigmin erősítheti az anaesthesia során használt szukcinilkolin-típusú izomrelaxánsok hatását. Óvatosság ajánlott az anaestheticumok kiválasztása során. Szükség esetén mérlegelendő a lehetséges dózismódosítás vagy a kezelés időszakos felfüggesztése.

Farmakodinámiás hatására való tekintettel a rivasztigmin nem adható egyidejűleg más kolinomimetikus hatóanyagokkal, továbbá zavarhatja az antikolinerg gyógyszerek hatását.

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót a rivasztigmin és a digoxin, a warfarin, a diazepam vagy a fluoxetin között az egészséges önkéntesek körében végzett vizsgálatok során. A warfarin indukálta protrombin-idő növekedést nem befolyásolja a rivasztigmin adása. Ugyancsak nem észleltek nemkívánt hatást a szív ingerületvezetésében a digoxin és rivasztigmin együttadása során.

Metabolizmusa alapján valószínűtlen a más gyógyszerekkel történő metabolikus kölcsönhatás kialakulása, bár a rivasztigmin gátolhatja egyéb hatóanyagok butiril-kolinészteráz mediálta metabolizmusát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A rivasztigminnel kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Patkányokban és nyulakban – kivéve az anyára nézve toxikus dózisokat – nem észlelték a fertilitásra és az embryofoetalis fejlődésre vonatkozó káros hatást. Patkányokon végzett peri/postnatalis vizsgálatokban meghosszabbodott gestációs időt figyeltek meg. A rivasztigmint a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Állatokban a rivasztigmin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a rivasztigmin vajon kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Ezért a rivasztigmint szedő nők nem szoptathatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alzheimer-típusú demencia fokozatosan csökkentheti a gépjárművezetői, illetve veszélyeztetheti a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezen kívül a rivasztigmin, főként a kezelés kezdetén és dózisznöveléskor szédülést és aluszékonyságot okozhat. Ennek következményeként a rivasztigmin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek megfelelően a kezelőorvosnak kell rendszeresen, egyedileg ellenőriznie, hogy a rivasztigminnel kezelt, demenciában szenvedő beteg képes-e gépjárművet vezetni vagy összetett gépeket kezelni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban jelentett mellékhatások gastrointestinalis jellegűek, beleértve a hányingert (38%) és a hányást (23%), amelyek főként a dózisbeállítás során jelentkeznek. Klinikai vizsgálatokban a nőbetegek a férfiakhoz képest hajlamosabbnak bizonyultak a gastrointestinalis mellékhatásokra és a testtömeg-vesztésre.

Az 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegekben figyelték meg a rivasztigmin kezelés kapcsán.

Az 1. táblázatban a mellékhatások a MedDRA szervrendszerek és gyakoriságok szerint lettek felsorolva. A gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat

Fertőző betegségek és paraziták fertőzések	
Nagyon ritka	Húgyúti fertőzések
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia
Nem ismert	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Agitatio
Gyakori	Confusio
Gyakori	Szorongás
Nem gyakori	Álmatlanság
Nem gyakori	Depresszió

Nagyon ritka	Hallucináció
Nem ismert	Agresszió, nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Szédülés
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Tremor
Nem gyakori	Syncope
Ritka	Epilepsziás rohamok
Nagyon ritka	Extrapiramidális tünetek (köztük a Parkinson-kór)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ritka	Angina pectoris
Nagyon ritka	Arrhythmia (pl. bradycardia, atrio-ventricularis block, kamrafibrillatio és tachycardia)
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger
Nagyon gyakori	Hányás
Nagyon gyakori	Diarrhoea
Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Ritka	Gyomor- és nyombélfekély
Nagyon ritka	Gastrointestinalis vérzések
Nagyon ritka	Pancreatitis
Nem ismert	Néhány esetben nyelőcső rupturával társult súlyos
Máj-és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori	Emelkedett májfunkciós tesztek
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhydrosis
Ritka	Bőrkiütés
Nem ismert	Pruritus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Levertség és asthenia

Gyakori	Rossz közérzet
Nem gyakori	Elesések
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Testtömegvesztés

A 2. táblázatban azon mellékhatásokat jelentették melyben Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeket rivasztigminnel kezeltek.

2. táblázat

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Anorexia
Gyakori	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Álmatlanság
Gyakori	Szorongás
Gyakori	Nyugtalanág
Nem ismert	Agresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Tremor
Gyakori	Szédülés
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	A Parkinson-kór rosszabbodása
Gyakori	Bradykinesia
Gyakori	Dyskinesia
Nem gyakori	Dystonia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Bradycardia
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció
Nem gyakori	Atrioventricularis blokk
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Émelygés
Nagyon gyakori	Hányás
Gyakori	Hasmenés

Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Gyakori	Fokozott nyáleválasztás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhydrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Izommerevség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság és asthenia
Gyakori	Járászavar

A 3. táblázat egy specifikus, 24-hetes rivasztigminnel végzett klinikai vizsgálatban azoknak a betegeknek a számát és százalékos arányát adja meg, akik Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvednek és előfordultak olyan előre meghatározott nemkívánatos események, amelyek a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak.

3. táblázat

Olyan előre meghatározott, nemkívánatos események, amelyek a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegekben a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak	Rivasztigmin n (%)	Placebo n (%)
A vizsgáltba bevont betegek száma	362 (100)	179 (100)
Azon betegek száma, akikben előre meghatározott nemkívánatos események jelentkeztek	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Elesés	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-kór (rosszabbodása)	12 (3,3)	2 (1,1)
Fokozott nyáleválasztás	5 (1,4)	0
Dyskinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Mozgászavarok	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Járászavar	5 (1,4)	0
Izommerevség	1 (0,3)	0

Egyensúlyzavar	3 (0,8)	2 (1,1)
Az izmok és ízületek merevsége	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motoros dysfunctio	1 (0,3)	0

4.9 Túladagolás

Tünetek

A véletlen túladagolás a legtöbb esetben nem járt klinikai jelekkel vagy tünetekkel, és csaknem az összes érintett beteg folytatta a rivasztigmin-kezelést. Amikor tüneteket észleltek, azok magukba foglalták a hányingert, a hányást és a hasmenést, a hypertóniát, illetve a hallucinációkat. A kolinészteráz-gátlók szívfrekvenciára gyakorolt ismert vagotóniás hatása következtében bradycardia és/vagy syncope szintén előfordulhat. Egy esetben 46 mg bevételére került sor, de konzervatív kezelés mellett a beteg állapota 24 órán belül teljesen rendeződött.

Kezelés

Mivel a rivasztigmin plazma-felezési ideje 1 óra körül van, és az acetilkolinészteráz-gátló hatása kb. 9 órán keresztül tart, javasolt, hogy tünetmentes túladagolás esetén a beteg a következő 24 órában további rivasztigmin adagot ne vegyen be. Amennyiben a túladagolás súlyos hányingerrel és hányással jár együtt, az antiemetikumok használata megfontolandó. Az egyéb mellékhatások kezelése szükség esetén tüneti lehet.

Súlyos túladagolás esetén atropint lehet alkalmazni. Kezdő adagként 0,03 mg/kg intravénás atropin-szulfát javasolt. A további adagokat a klinikai választól függően kell meghatározni. Szkopolamin használata antidotumként nem ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: cholinesterase inhibitorok, ATC kód: N06DA03

A rivasztigmin egy karbamát típusú acetilkolin- és butirilkolin-észteráz-gátló, a feltevések szerint a funkcionálisan érintetlen kolinerg neuronokból felszabaduló acetilkolin lebomlásának lassításával könnyíti meg a kolinerg neurotranszmissziót. Így Alzheimer-típusú, valamint Parkinson-kórhoz társuló demenciában a rivasztigminnek előnyös hatása lehet a kolinerg zavar okozta kognitív deficitekre.

A rivasztigmin kovalens kötéssel komplexet alkot célenzimjével, és ezáltal átmenetileg inaktíválja azt. Egészséges, fiatal emberekben az egyszeri 3 mg-os orális adag a bevételt követő 1,5 órán belül, megközelítőleg 40%-kal csökkenti az acetilkolin-észteráz (AChE) aktivitását a cerebrospinalis folyadékban. Az enzim aktivitása kb. 9 órával a maximális hatás elérése után tér vissza az alapértékre. Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek esetében a rivasztigmin általi AChE-gátlás a liquorban dózisható volt az eddig vizsgált legmagasabb, napi kétszer 6 mg-os adagig.

Tizennégy rivasztigminnel kezelt Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg esetében a butirilkolin-észteráz aktivitás gátlásának mértéke a cerebrospinalis folyadékban hasonló volt az AChE-gátlás mértékéhez.

Alzheimer-típusú demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát három egymástól független, domain-specifikus értékelő módszerrel állapították meg, és a 6 hónapos kezelési időszakban periodikusan értékelték. Ezek magukba foglalták az ADAS-Cog-ot (felismerés mértékén alapuló teljesítmény), a CIBIC-Plus-t (amelyben a beteg ápolójának véleményét is figyelembe véve a kezelőorvos átfogóan értékeli a beteg állapotát) és a

PDS-t (a beteg ápolójának értékelése a beteg napi aktivitásáról, ami magában foglalja a személyi higiénét, a táplálkozást, az öltözködést, a mindennapos házimunkákat, mint pl. a bevásárlást, a környezetben való tájékozódási képességet, a pénzügyekben való tájékozottságot is, stb.).

A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini Mental State Examination – rövid vizsgálat az elmeállapot felmérésére) pontszáma 10–24 volt.

Az alábbi 4. táblázat a klinikailag releváns terápiás válaszokat adó, enyhe- közepesen súlyos Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek összesített eredményeit tartalmazza; a 3 alap (pivotál) 26 hetes multicentrumos vizsgálat közül 2 változtatható dózisokkal végzett tanulmány volt. Ezekben a vizsgálatokban előzetesen klinikailag releváns terápiás válaszként értékelték, ha az ADAS-Cog legalább 4 ponttal javult, a CIBIC-Plus pozitívan változott, illetve a PDS legalább 10%-kal javult.

Továbbá a terápiás válasz post-hoc értelmezését is tartalmazza a táblázat. A terápiás válasz másodlagos definíciója 4 pontos vagy nagyobb javulást követelt meg az ADAS-Cog-ban, valamint előírta, hogy nem rosszabbodhat a CIBIC-Plus és nem rosszabbodhat a PDS. A napi 6-12 mg rivasztigmin kapók - e meghatározásnak megfelelő választ mutatók - csoportjában az átlagos tényleges napi dózis 9,3 mg volt. Fontos megjegyezni, hogy az ezen indikációban használt értékelő módszerek nem standardizáltak, és az egyéb hatóanyagok eredményeivel való közvetlen összehasonlítás eredményei nem érvényesek.

4. táblázat

	Klinikailag szignifikáns választ mutató betegek (%)			
	„Intent to Treat” elemzés (a vizsgálatba bevont betegek)		„Last Observation Carried Forward” elemzés (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés)	
Válaszadás mérés	Rivasztigmin 6–12 mg n=473	Placebo n=472	Rivasztigmin 6–12 mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: legalább 4 pontos javulás	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: javulás	29***	18	32***	19
PDS: legalább 10% javulás	26***	17	30***	18
Legalább 4 pont javulás ADAS-Cog-ban a CIBIC-Plus és a PDS romlása nélkül	10*	6	12**	6

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

Parkinson-kórhoz társuló demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát Parkinson-kórhoz társuló demenciában egy 24 hetes, multicentrikus, kettős-vak, placebo kontrolllos alapvizsgálat, majd annak 24 hetes nyílt kiterjesztésű fázisa során bizonyították. A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini-Mental State Examination) pontja 10-24 volt. A hatásosságot az 5. táblázatban szereplő két független értékelő skála alkalmazásával bizonyították, amelyeket a 6 hónapos kezelési időszak során rendszeresen értékelték: ADAS-Cog, mely a kogníciót méri, valamint az ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change), mely átfogó értékelést ad.

5. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivasztigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO betegminta	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Kiindulási átlag ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	2,88 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF betegminta	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Kiindulási átlag ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	3,54 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

² A könnyebb érthetőség kedvéért a táblázatban átlagok szerepelnek; a csoportelemzést van Elteren próbával végezték.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés); LOCF: Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés).

Bár a terápiás hatás kimutatható volt a teljes vizsgálati populációban, az adatok azt mutatták, hogy a Parkinson-kórhoz társuló közepesen súlyos demenciában szenvedő betegek alcsoportjában nagyobb terápiás hatás jelentkezett a placebohoz viszonyítva. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 6. táblázat).

6. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo
	Betegek vizuális hallucinációkkal		Betegek vizuális hallucinációk nélkül	
ITT + RDO betegminta	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Kiindulási átlag ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Átlagos változás a 24. héten ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Beállított kezelési eltérés	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-érték versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Betegek közepesen súlyos demenciával (MMSE 10-17)		Betegek enyhe demenciával (MMSE 18-24)	
ITT + RDO betegminta	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Kiindulási átlag ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5

Beállított kezelési eltérés	4,73 ¹	2,14 ¹
p-érték versus placebo	0,002 ¹	0,010 ¹

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A rivasztigmin gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A plazma csúcskoncentráció kb. 1 óra múlva alakul ki. A rivasztigmin célenzimmel való kölcsönhatása miatt biohasznosulása kb. 1,5-szeresen nagyobb, mint ahogyan az a dózisznövelés alapján várható. Az abszolút biohasznosulás 3 mg-os dózis mellett kb. 36% ± 13%. A rivasztigmin étkezéssel egyidejűleg történő alkalmazása késlelteti a felszívódást (t_{max}) 90 perccel, csökkenti a C_{max} -ot, és megközelítőleg 30%-kal növeli az AUC-t.

Megoszlás

A rivasztigmin fehérje kötődése megközelítőleg 40%. Teljes mértékben átjut a vér-agy gáton, és a látszólagos megoszlási térfogata 1,8-2,7 l/kg között van.

Metabolizmus

A rivasztigmin gyorsan és nagymértékben metabolizálódik (felezési ideje a plazmában kb. 1 óra). Elsődlegesen a kolinészteráz mediálta hidrolízis útján dekarbamilált metabolittá alakul. *In vitro* ez a metabolit minimális (< 10%) acetilkolin-észteráz-gátló hatású. Az *in vitro* és állatkísérletek eredményeire alapozva a főbb citokróm P 450 izoenzimek minimális mértékben szerepelnek a rivasztigmin metabolizmusában. 0,2 mg intravénás dózis alkalmazása után a teljes rivasztigmin plazma clearance körülbelül 130 l/h volt, míg 2,7 mg intravénás dózis beadását követően ez az érték 70 l/h-ra csökken.

Kiválasztás

A vizeletben változatlan rivasztigmin nem található. Az elimináció legfőbb útja a metabolitok vese útján történő kiválasztása. ¹⁴C-rivasztigmin adását követően, a vese útján történő elimináció 24 órán belül gyors és lényegében teljes volt (> 90%). A beadott adag kevesebb, mint 1%-a választódott ki a széklettel. Sem a rivasztigmin, sem a dekarbamilált metabolit nem kumulálódott az Alzheimeres betegekben.

Időskorúak

Míg a rivasztigmin biohasznosulása nagyobb mértékű idősebbekben, mint egészséges, fiatal önkéntesekben, klinikai vizsgálatokban az 50-92 életév közötti Alzheimeres betegekben nem észlelték életkorfüggő eltérését.

Májkárosodott betegek

Enyhe-mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek körében a rivasztigmin C_{max} értéke kb. 60%-kal volt magasabb, az AUC érték pedig több, mint kétszerese volt annak, mint amit egészséges személyekben mértek.

Vesekárosodott betegek

Mérsékelt vesekárosodás esetén a rivasztigmin C_{max} és AUC értéke több mint kétszerese volt annak, amit az egészséges személyekben mértek; habár a rivasztigmin C_{max} és AUC értéke súlyos veseelégtelenségben nem változott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokban, egerekben és kutyákban végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban csak a túlzott farmakológiai aktivitás miatti hatásokat észlelték. Célszervekre gyakorolt toxicitást nem figyeltek

meg. Állatvizsgálatokban – az alkalmazott állatkísérletes modell érzékenysége miatt – az embereknek biztonságosan adható dózistartomány határát nem érték el.

A rivasztigmin a standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatban nem bizonyult mutagénnek, kivéve a humán perifériás lymphocytákban a maximális klinikai expozíciónál 10^4 -szer nagyobb dózis alkalmazásával végzett kromoszómaaberrációs vizsgálatot. Az *in vivo* micronucleus teszt negatív volt.

Egerekben és patkányokban a maximális tolerált dózis alkalmazása mellett nem észleltek karcinogén hatást, bár a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója alacsonyabb volt, mint a humán expozíció. Amikor ezt testfelületre átszámították, a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója körülbelül a maximális ajánlott humán 12 mg/nap dózissal felelt meg; azonban az állatokban elért maximális dózis mintegy hatszorosa volt a maximális humán dózisénak.

Állatokban a rivasztigmin átjutott a placentán és kiválasztódott az anyatejbe. Vemhes patkányok és nyulak esetében az orálisan alkalmazott rivasztigmin kapcsán nem észleltek teratogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Mikrokristályos cellulóz

Hipromellóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Kapszula héj

Titán-dioxid (E171)

Zselatin

Jelöléshez használt festék – Black S-117822/S-1-17823:

Sellak bevonat-45%

Fekete vas-oxid

Ammónium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- Védőfóliával és polipropilén kupakkal ellátott HDPE tablettatartály: 250 db kapszula.
- 28, 56 vagy 112 db kapszula átlátszó PVC/Alu kinyomható buborékfóliában.
- 50 × 1 db kapszula PVC/Alu kinyomható, adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/513/001

EU/1/09/513/002

EU/1/09/513/003

EU/1/09/513/004

EU/1/09/513/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2009. 04. 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

3 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

A kapszula hússzínű felső része „R” felirattal, hússzínű alsó része „3” felirattal van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe-, közepesen súlyos Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelésére.
Idiopátiás Parkinson-kórban szenvedő betegek enyhe-, közepesen súlyos demenciájának tüneti kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés elrendelését és felügyeletét az Alzheimer-típusú, illetve a Parkinson-kórhoz társuló demencia diagnózisának felállításában és terápiájában jártas orvosnak kell végeznie. A diagnózist a mindenkori irányelvek alapján kell felállítani. A rivasztigmin-kezelés csak akkor kezdhető el, ha rendelkezésre áll egy olyan gondozó személy, aki rendszeresen felügyeli a beteg gyógyszereszedését.

A rivasztigmint naponta kétszer, a reggeli és az esti étkezéssel kell bevenni. A kapszulákat egészben kell lenyelni.

Kezdő dózis

Naponta kétszer 1,5 mg.

Dózisbeállítás

A kezdő adag naponta kétszer 1,5 mg. Ha a beteg ezt a dózist minimum 2 héten át jól tolerálja, az adag naponta kétszer 3 mg-ra növelhető. A későbbi, napi kétszer 4,5 mg-ra, illetve napi kétszer 6 mg-ra történő fokozatos dózisznöveléseknek szintén a jelenlegi dózis jó tolerálhatóságán kell alapulniuk, adásukat az előző adaggal történt minimum két hetes panaszmentes kezelést követően lehet mérlegelni.

Amennyiben a kezelés során mellékhatások (pl. hányinger, hányás, hasi fájdalom, étvágycsökkenés), testtömeg-csökkenés, vagy az extrapiramidális tünetek (pl. tremor) rosszabbodása figyelhető meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegek esetében, egy vagy több gyógyszeradag bevitelének kihagyását követően ezek javulhatnak. Ha a mellékhatások továbbra is fennállnának, a dózist ideiglenesen az előző, jól tolerált adagra kell csökkenteni, vagy meg kell szakítani a kezelést.

Fenntartó adag

A hatékony dózis naponta kétszer 3 mg-6 mg. A maximális terápiás előny biztosítása érdekében a betegeket a legmagasabb, általuk még jól tolerált adagon kell tartani. Javasolt legnagyobb napi adag: naponta kétszer 6 mg.

A fenntartó kezelés olyan hosszú ideig folytatható, amíg az terápiás előnyt nyújt a betegnek. Ezért a rivasztigmin-kezelés nyújtotta klinikai előnyt rendszeresen újra kell értékelni, különösen a napi kétszer 3 mg-nál kisebb adagokkal kezelt betegek esetében. Ha 3 hónapos fenntartó kezelés után a demenciás tünetek hanyatlásának mértékében nem történik javulás, akkor a kezelést abba kell hagyni. Akkor is fontolóra kell venni a kezelés felfüggesztését, amikor a terápiás hatás megszűnte nyilvánvalóvá válik.

A rivasztigminre adott individuális válasz nem látható előre. Azonban nagyobb terápiás hatást tapasztaltak azon Parkinson-kóros betegeknél, akik közepesen súlyos demenciában szenvedtek. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon Parkinson-kóros betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 5.1 pont).

A kezelés hatékonyságára 6 hónapnál hosszabb idejű placebo-kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A terápia újrakezdése

Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakad, az újrakezdést napi kétszer 1,5 mg dózissal kell indítani. A dózis beállítását ez esetben a fent leírtak szerint kell végezni.

Vese- és májkárosodás

Enyhe, illetve közepesúlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózismódosítás. Azonban ebben a betegcsoportban a megnövekedett expozíció miatt a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel a klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.4 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.4 pont).

Gyermekkor

A rivasztigmin nem javasolt gyermekek számára.

4.3 Ellenjavallatok

E gyógyszer alkalmazása ellenjavallt

- a készítmény hatóanyagával, más karbamát-származékokkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, továbbá

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mellékhatások incidenciája és súlyossága általában az adagok nagyságával növekszik. Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakadna, a gyógyszereszedést – az esetleges mellékhatások (pl. hányás) kockázatának csökkentése érdekében – ismét napi kétszer 1,5 mg dózissal kell újraindítani.

Dózisbeállítás: röviddel a dózisznövelést követően mellékhatásokat (pl. hypertóniát és hallucinációkat az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél és az extrapiramidális tünetek – különösen a tremor – rosszabbodását a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél) figyeltek meg, amelyek javulhatnak a dóziscsökkentés következtében. Más esetekben a rivasztigmin adását felfüggesztették (lásd 4.8 pont).

Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, mint pl. a hányinger, hányás és hasmenés dózis függőek, és különösen a terápia kezdetén és/vagy a dózis növelésekor fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). E mellékhatások nők esetében gyakoribbak. Azok a betegek, akik tartós hányás vagy hasmenés miatt a dehydratio jeleit vagy tüneteit mutatják, intravénás folyadékkal kezelhetők, és, ha felismerésre kerül, a dózis csökkentése vagy a gyógyszer elhagyása és azonnali kezelés szükséges. A dehydratio súlyos következményekkel járhat.

Az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek veszíthetnek testtömegükből. A testtömeg-csökkenést a kolinészteráz-gátlókkal – beleértve a rivasztigmint is – történő kezeléssel hozzák kapcsolatba. A kezelés ideje alatt a testtömeget ellenőrizni kell.

Rivasztigmin-kezeléssel összefüggő súlyos hányás esetén a 4.2 pontban javasoltaknak megfelelően kell a dózist beállítani. Néhány esetben a súlyos hányás nyelőcső ruptúrával járt (lásd 4.8 pont). Ilyen esetek különösen dózis növelésekor vagy nagy dózisu rivasztigmin adásakor jelentkeznek.

A rivasztigmin alkalmazása különös óvatosságot igényel sick sinus szindróma vagy ingerületvezetési rendellenességek (sino-atrialis block, atrio-ventricularis block) esetén (lásd 4.8 pont).

A rivasztigmin fokozhatja a gyomorsav-szekréciót. Óvatosság szükséges aktív gyomor- vagy nyombélfekélyes, illetve ezen betegségre hajlamos betegek kezelésekor.

Amennyiben a beteg anamnézisében asthma vagy obstructiv tüdőbetegség szerepel, a kolinészteráz-gátlók rendelésekor nagy odafigyelés szükséges.

A kolinomimetikumok előidézhetik vagy súlyosbíthatják a húgyúti elzáródást és görcsöket, ezért erre a betegségre hajlamos betegek kezelésekor óvatosság ajánlott.

A rivasztigmin alkalmazását még nem vizsgálták súlyos Alzheimer-típusú és Parkinson-kórhoz társuló demenciában, illetve más típusú demenciában vagy egyéb memóriazavarban (pl. korfüggő kognitív funkcióromlásban) szenvedő betegeknél, és ezért alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt.

A többi kolinomimetikumokhoz hasonlóan a rivasztigmin súlyosbíthat vagy kiválthat extrapyramidalis tüneteket. A tremor incidenciájának, illetve intenzitásának fokozódását és a betegség romlását (beleértve a bradykinesiát, dyskinesiát, természetellenes testtartást) figyelték meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Egyes esetekben (pl. kezelés megszakítása tremor kialakulása miatt: 1,7% a rivasztigmin mellett, míg 0% a placebo mellett) ezek az események a rivasztigmin-kezelés abbahagyásához vezettek. Ezen mellékhatások klinikai monitorozása javasolt.

Speciális betegcsoportok

Klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. A Rivastigmin Teva azonban alkalmazható ennél a betegcsoportnál, ilyenkor szoros monitorozás szükséges.

Az 50 kg alatti testtömegű betegeknél több mellékhatás tapasztalható, és nagyobb a valószínűsége annak, hogy meg kell szakítani kezelésüket a mellékhatások miatt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mint kolinészteráz-gátló, a rivasztigmin erősítheti az anaesthesia során használt szukcinilkolin-típusú izomrelaxánsok hatását. Óvatosság ajánlott az anaestheticumok kiválasztása során. Szükség esetén mérlegelendő a lehetséges dózismódosítás vagy a kezelés időszakos felfüggesztése.

Farmakodinámiás hatására való tekintettel a rivasztigmin nem adható egyidejűleg más kolinomimetikus hatóanyagokkal, továbbá zavarhatja az antikolinerg gyógyszerek hatását.

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót a rivasztigmin és a digoxin, a warfarin, a diazepam vagy a fluoxetin között az egészséges önkéntesek körében végzett vizsgálatok során. A warfarin indukálta protrombin-idő növekedést nem befolyásolja a rivasztigmin adása. Ugyancsak nem észleltek nemkívánt hatást a szív ingerületvezetésében a digoxin és rivasztigmin együttadása során.

Metabolizmusa alapján valószínűtlen a más gyógyszerekkel történő metabolikus kölcsönhatás kialakulása, bár a rivasztigmin gátolhatja egyéb hatóanyagok butiril-kolinészteráz mediálta metabolizmusát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A rivasztigminnel kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Patkányokban és nyulakban – kivéve az anyára nézve toxikus dózisokat – nem észlelték a fertilitásra és az embryofoetalis fejlődésre vonatkozó káros hatást. Patkányokon végzett peri/postnatalis vizsgálatokban meghosszabbodott gestációs időt figyeltek meg. A rivasztigmint a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Állatokban a rivasztigmin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a rivasztigmin vajon kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Ezért a rivasztigmint szedő nők nem szoptathatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alzheimer-típusú demencia fokozatosan csökkentheti a gépjárművezetői, illetve veszélyeztetheti a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezen kívül a rivasztigmin, főként a kezelés kezdetén és dózisznöveléskor szédülést és aluszékonyságot okozhat. Ennek következményeként a rivasztigmin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek megfelelően a kezelőorvosnak kell rendszeresen, egyedileg ellenőriznie, hogy a rivasztigminnel kezelt, demenciában szenvedő beteg képes-e gépjárművet vezetni vagy összetett gépeket kezelni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban jelentett mellékhatások gastrointestinalis jellegűek, beleértve a hányingert (38%) és a hányást (23%), amelyek főként a dózisbeállítás során jelentkeznek. Klinikai vizsgálatokban a nőbetegek a férfiakhoz képest hajlamosabbnak bizonyultak a gastrointestinalis mellékhatásokra és a testtömeg-vesztésre.

Az 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegekben figyelték meg a rivasztigmin kezelés kapcsán.

Az 1. táblázatban a mellékhatások a MedDRA szervrendszerek és gyakoriságok szerint lettek felsorolva. A gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat

Fertőző betegségek és paraziták fertőzések	
Nagyon ritka	Húgyúti fertőzések
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia
Nem ismert	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Agitatio
Gyakori	Confusio
Gyakori	Szorongás
Nem gyakori	Álmatlanság
Nem gyakori	Depresszió

Nagyon ritka	Hallucináció
Nem ismert	Agresszió, nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Szédülés
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Tremor
Nem gyakori	Syncope
Ritka	Epilepsziás rohamok
Nagyon ritka	Extrapiramidális tünetek (köztük a Parkinson-kór
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ritka	Angina pectoris
Nagyon ritka	Arrhythmia (pl. bradycardia, atrio-ventricularis block, kamrafibrillatio és tachycardia)
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger
Nagyon gyakori	Hányás
Nagyon gyakori	Diarrhoea
Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Ritka	Gyomor- és nyombélfekély
Nagyon ritka	Gastrointestinalis vérzések
Nagyon ritka	Pancreatitis
Nem ismert	Néhány esetben nyelőcső rupturával társult súlyos
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori	Emelkedett májfunkciós tesztek
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhidrosis
Ritka	Bőrkiütés
Nem ismert	Pruritus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Levertség és asthenia

Gyakori	Rossz közérzet
Nem gyakori	Elesések
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Testtömegvesztés

A 2. táblázatban azon mellékhatásokat jelentették melyben Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeket rivasztigminnel kezeltek.

2. táblázat

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Anorexia
Gyakori	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Álmatlanság
Gyakori	Szorongás
Gyakori	Nyugtalanság
Nem ismert	Agresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Tremor
Gyakori	Szédülés
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Féjfájás
Gyakori	A Parkinson-kór rosszabbodása
Gyakori	Bradykinesia
Gyakori	Dyskinesia
Nem gyakori	Dystonia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Bradycardia
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció
Nem gyakori	Atrioventricularis blokk
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Émelygés
Nagyon gyakori	Hányás
Gyakori	Hasmenés

Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Gyakori	Fokozott nyáleválasztás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhydrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Izommerevség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság és asthenia
Gyakori	Járászavar

A 3. táblázat egy specifikus, 24-hetes rivasztigminnel végzett klinikai vizsgálatban azoknak a betegeknek a számát és százalékos arányát adja meg, akik Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvednek és előfordultak olyan előre meghatározott nemkívánatos események, amelyek a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak.

3. táblázat

Olyan előre meghatározott, nemkívánatos események, amelyek a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegekben a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak	Rivasztigmin n (%)	Placebo n (%)
A vizsgáltba bevont betegek száma	362 (100)	179 (100)
Azon betegek száma, akikben előre meghatározott nemkívánatos események jelentkeztek	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Elesés	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-kór (rosszabbodása)	12 (3,3)	2 (1,1)
Fokozott nyáleválasztás	5 (1,4)	0
Dyskinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Mozgászavarok	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Járászavar	5 (1,4)	0
Izommerevség	1 (0,3)	0

Egyensúlyzavar	3 (0,8)	2 (1,1)
Az izmok és ízületek merevsége	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motoros dysfunctio	1 (0,3)	0

4.9 Túladagolás

Tünetek

A véletlen túladagolás a legtöbb esetben nem járt klinikai jelekkel vagy tünetekkel, és csaknem az összes érintett beteg folytatta a rivasztigmin-kezelést. Amikor tüneteket észleltek, azok magukba foglalták a hányingert, a hányást és a hasmenést, a hypertóniát, illetve a hallucinációkat. A kolinészteráz-gátlók szívfrekvenciára gyakorolt ismert vagotóniás hatása következtében bradycardia és/vagy syncope szintén előfordulhat. Egy esetben 46 mg bevételére került sor, de konzervatív kezelés mellett a beteg állapota 24 órán belül teljesen rendeződött.

Kezelés

Mivel a rivasztigmin plazma-felezési ideje 1 óra körül van, és az acetilkolinészteráz-gátló hatása kb. 9 órán keresztül tart, javasolt, hogy tünetmentes túladagolás esetén a beteg a következő 24 órában további rivasztigmin adagot ne vegyen be. Amennyiben a túladagolás súlyos hányingerrel és hányással jár együtt, az antiemetikumok használata megfontolandó. Az egyéb mellékhatások kezelése szükség esetén tüneti lehet.

Súlyos túladagolás esetén atropint lehet alkalmazni. Kezdő adagként 0,03 mg/kg intravénás atropin-szulfát javasolt. A további adagokat a klinikai választól függően kell meghatározni. Szkopolamin használata antidotumként nem ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: cholinesterase inhibitorok, ATC kód: N06DA03

A rivasztigmin egy karbamát típusú acetilkolin- és butirilkolin-észteráz-gátló, a feltevések szerint a funkcionálisan érintetlen kolinerg neuronokból felszabaduló acetilkolin lebomlásának lassításával könnyíti meg a kolinerg neurotranszmissziót. Így Alzheimer-típusú, valamint Parkinson-kórhoz társuló demenciában a rivasztigminnek előnyös hatása lehet a kolinerg zavar okozta kognitív deficitekre.

A rivasztigmin kovalens kötéssel komplexet alkot célenzimjével, és ezáltal átmenetileg inaktíválja azt. Egészséges, fiatal emberekben az egyszeri 3 mg-os orális adag a bevételt követő 1,5 órán belül, megközelítőleg 40%-kal csökkenti az acetilkolin-észteráz (AChE) aktivitását a cerebrospinalis folyadékban. Az enzim aktivitása kb. 9 órával a maximális hatás elérése után tér vissza az alapértékre. Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek esetében a rivasztigmin általi AChE-gátlás a liquorban dózisható volt az eddig vizsgált legmagasabb, napi kétszer 6 mg-os adagig.

Tizennégy rivasztigminnel kezelt Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg esetében a butirilkolin-észteráz aktivitás gátlásának mértéke a cerebrospinalis folyadékban hasonló volt az AChE-gátlás mértékéhez.

Alzheimer-típusú demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát három egymástól független, domain-specifikus értékelő módszerrel állapították meg, és a 6 hónapos kezelési időszakban periodikusan értékelték. Ezek magukba foglalták az ADAS-Cog-ot (felismerés mértékén alapuló teljesítmény), a CIBIC-Plus-t (amelyben a beteg ápolójának véleményét is figyelembe véve a kezelőorvos átfogóan értékeli a beteg állapotát) és a

PDS-t (a beteg ápolójának értékelése a beteg napi aktivitásáról, ami magában foglalja a személyi higiénét, a táplálkozást, az öltözködést, a mindennapos házimunkákat, mint pl. a bevásárlást, a környezetben való tájékozódási képességet, a pénzügyekben való tájékozottságot is, stb.).

A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini Mental State Examination – rövid vizsgálat az elmeállapot felmérésére) pontszáma 10–24 volt.

Az alábbi 4. táblázat a klinikailag releváns terápiás válaszokat adó, enyhe- közepesen súlyos Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek összesített eredményeit tartalmazza; a 3 alap (pivotál) 26 hetes multicentrumos vizsgálat közül 2 változtatható dózisokkal végzett tanulmány volt. Ezekben a vizsgálatokban előzetesen klinikailag releváns terápiás válaszként értékelték, ha az ADAS-Cog legalább 4 ponttal javult, a CIBIC-Plus pozitívan változott, illetve a PDS legalább 10%-kal javult.

Továbbá a terápiás válasz post-hoc értelmezését is tartalmazza a táblázat. A terápiás válasz másodlagos definíciója 4 pontos vagy nagyobb javulást követelt meg az ADAS-Cog-ban, valamint előírta, hogy nem rosszabbodhat a CIBIC-Plus és nem rosszabbodhat a PDS. A napi 6–12 mg rivasztigmint kapók - e meghatározásnak megfelelő választ mutatók - csoportjában az átlagos tényleges napi dózis 9,3 mg volt. Fontos megjegyezni, hogy az ezen indikációban használt értékelő módszerek nem standardizáltak, és az egyéb hatóanyagok eredményeivel való közvetlen összehasonlítás eredményei nem érvényesek.

4. táblázat

	Klinikailag szignifikáns választ mutató betegek (%)			
	„Intent to Treat” elemzés (a vizsgálatba bevont betegek)		„Last Observation Carried Forward” elemzés (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés)	
Válaszadás mérés	Rivasztigmin 6–12 mg n=473	Placebo n=472	Rivasztigmin 6–12 mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: legalább 4 pontos javulás	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: javulás	29***	18	32***	19
PDS: legalább 10% javulás	26***	17	30***	18
Legalább 4 pont javulás ADAS-Cog-ban a CIBIC-Plus és a PDS romlása nélkül	10*	6	12**	6

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

Parkinson-kórhoz társuló demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát Parkinson-kórhoz társuló demenciában egy 24 hetes, multicentrikus, kettős-vak, placebo kontrolllos alapvizsgálat, majd annak 24 hetes nyílt kiterjesztésű fázisa során bizonyították. A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini-Mental State Examination) pontja 10-24 volt. A hatásosságot az 5. táblázatban szereplő két független értékelő skála alkalmazásával bizonyították, amelyeket a 6 hónapos kezelési időszak során rendszeresen értékelték: ADAS-Cog, mely a kogníciót méri, valamint az ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change), mely átfogó értékelést ad.

5. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivasztigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO betegminta	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Kiindulási átlag ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	2,88 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF betegminta	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Kiindulási átlag ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	3,54 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

² A könnyebb érthetőség kedvéért a táblázatban átlagok szerepelnek; a csoportelemzést van Elteren próbával végezték.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés); LOCF: Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés).

Bár a terápiás hatás kimutatható volt a teljes vizsgálati populációban, az adatok azt mutatták, hogy a Parkinson-kórhoz társuló közepesen súlyos demenciában szenvedő betegek alcsoportjában nagyobb terápiás hatás jelentkezett a placebohoz viszonyítva. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 6. táblázat).

6. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo
	Betegek vizuális hallucinációkkal		Betegek vizuális hallucinációk nélkül	
ITT + RDO betegminta	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Kiindulási átlag ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Átlagos változás a 24. héten ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Beállított kezelési eltérés	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-érték versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Betegek közepesen súlyos demenciával (MMSE 10-17)		Betegek enyhe demenciával (MMSE 18-24)	
ITT + RDO betegminta	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Kiindulási átlag ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5

Beállított kezelési eltérés	4,73 ¹	2,14 ¹
p-érték versus placebo	0,002 ¹	0,010 ¹

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A rivasztigmin gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A plazma csúcskoncentráció kb. 1 óra múlva alakul ki. A rivasztigmin célenzimmel való kölcsönhatása miatt biohasznosulása kb. 1,5-szeresen nagyobb, mint ahogyan az a dózisznövelés alapján várható. Az abszolút biohasznosulás 3 mg-os dózis mellett kb. 36% ± 13%. A rivasztigmin étkezéssel egyidejűleg történő alkalmazása késlelteti a felszívódást ($t_{\max}$) 90 perccel, csökkenti a $C_{\max}$ -ot, és megközelítőleg 30%-kal növeli az AUC-t.

Megoszlás

A rivasztigmin fehérje kötődése megközelítőleg 40%. Teljes mértékben átjut a vér-agy gáton, és a látszólagos megoszlási térfogata 1,8–2,7 l/kg között van.

Metabolizmus

A rivasztigmin gyorsan és nagymértékben metabolizálódik (felezési ideje a plazmában kb. 1 óra). Elsődlegesen a kolinészteráz mediálta hidrolízis útján dekarbamilált metabolittá alakul. *In vitro* ez a metabolit minimális (< 10%) acetilkolin-észteráz-gátló hatású. Az *in vitro* és állatkísérletek eredményeire alapozva a főbb citokróm P 450 izoenzimek minimális mértékben szerepelnek a rivasztigmin metabolizmusában. 0,2 mg intravénás dózis alkalmazása után a teljes rivasztigmin plazma clearance körülbelül 130 l/h volt, míg 2,7 mg intravénás dózis beadását követően ez az érték 70 l/h-ra csökken.

Kiválasztás

A vizeletben változatlan rivasztigmin nem található. Az elimináció legfőbb útja a metabolitok vese útján történő kiválasztása. ¹⁴C-rivasztigmin adását követően, a vese útján történő elimináció 24 órán belül gyors és lényegében teljes volt (> 90%). A beadott adag kevesebb, mint 1%-a választódott ki a széklettel. Sem a rivasztigmin, sem a dekarbamilált metabolit nem kumulálódott az Alzheimeres betegekben.

Időskorúak

Míg a rivasztigmin biohasznosulása nagyobb mértékű idősebbekben, mint egészséges, fiatal önkéntesekben, klinikai vizsgálatokban az 50–92 életév közötti Alzheimeres betegekben nem észlelték életkorfüggő eltérését.

Májkárosodott betegek

Enyhe-mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek körében a rivasztigmin $C_{\max}$ értéke kb. 60%-kal volt magasabb, az AUC érték pedig több, mint kétszerese volt annak, mint amit egészséges személyekben mértek.

Vesekárosodott betegek

Mérsékelt vesekárosodás esetén a rivasztigmin $C_{\max}$ és AUC értéke több, mint kétszerese volt annak, amit az egészséges személyekben mértek; habár a rivasztigmin $C_{\max}$ és AUC értéke súlyos veselégtelenségben nem változott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokban, egerekben és kutyákban végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban csak a túlzott farmakológiai aktivitás miatti hatásokat észlelték. Célszervekre gyakorolt toxicitást nem figyeltek

meg. Állatvizsgálatokban – az alkalmazott állatkísérletes modell érzékenysége miatt – az embereknek biztonságosan adható dózistartomány határát nem érték el.

A rivasztigmin a standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatban nem bizonyult mutagénnek, kivéve a humán perifériás lymphocytákban a maximális klinikai expozíciónál 10^4 -szer nagyobb dózis alkalmazásával végzett kromoszómaaberrációs vizsgálatot. Az *in vivo* micronucleus teszt negatív volt.

Egerekben és patkányokban a maximális tolerált dózis alkalmazása mellett nem észleltek karcinogén hatást, bár a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója alacsonyabb volt, mint a humán expozíció. Amikor ezt testfelületre átszámították, a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója körülbelül a maximális ajánlott humán 12 mg/nap dózissal felelt meg; azonban az állatokban elért maximális dózis mintegy hatszorosa volt a maximális humán dózisénak.

Állatokban a rivasztigmin átjutott a placentán és kiválasztódott az anyatejbe. Vemhes patkányok és nyulak esetében az orálisan alkalmazott rivasztigmin kapcsán nem észleltek teratogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Mikrokristályos cellulóz

Hipromellóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Kapszula héj

Vörös vasoxid (E 172)

Sárga vasoxid (E 172)

Titán-dioxid (E171)

Zselatin

Jelöléshez használt festék – Black S-117822/S-1-17823

Sellak bevonat-45%

Fekete vasoxid

Ammónium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Védőfóliával és polipropilén kupakkal ellátott HDPE tablettatartály: 250 db kapszula.

28, 56 vagy 112 db kapszula átlátszó PVC/Alu kinyomható buborékfóliában.

50 × 1 db kapszula PVC/Alu kinyomható, adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2009. 04. 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4,5 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

A kapszula narancssárga felső része „R” felirattal, narancssárga alsó része „4,5” felirattal van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe-, közepesen súlyos Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelésére.
Idiopátiás Parkinson-kórban szenvedő betegek enyhe-, közepesen súlyos demenciájának tüneti kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés elrendelését és felügyeletét az Alzheimer-típusú, illetve a Parkinson-kórhoz társuló demencia diagnózisának felállításában és terápiajában jártas orvosnak kell végeznie. A diagnózist a mindenkori irányelvek alapján kell felállítani. A rivasztigmin-kezelés csak akkor kezdhető el, ha rendelkezésre áll egy olyan gondozó személy, aki rendszeresen felügyeli a beteg gyógyszereszedését.

A rivasztigmint naponta kétszer, a reggeli és az esti étkezéssel kell bevenni. A kapszulákat egészben kell lenyelni.

Kezdő dózis

Naponta kétszer 1,5 mg.

Dózisbeállítás

A kezdő adag naponta kétszer 1,5 mg. Ha a beteg ezt a dózist minimum 2 héten át jól tolerálja, az adag naponta kétszer 3 mg-ra növelhető. A későbbi, napi kétszer 4,5 mg-ra, illetve napi kétszer 6 mg-ra történő fokozatos dózisznöveléseknek szintén a jelenlegi dózis jó tolerálhatóságán kell alapulniuk, adásukat az előző adaggal történt minimum két hetes panaszmentes kezelést követően lehet mérlegelni.

Amennyiben a kezelés során mellékhatások (pl. hányinger, hányás, hasi fájdalom, étvágycsökkenés), testtömeg-csökkenés, vagy az extrapiramidális tünetek (pl. tremor) rosszabbodása figyelhető meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegek esetében, egy vagy több gyógyszeradag bevitelének kihagyását követően ezek javulhatnak. Ha a mellékhatások továbbra is fennállnának, a dózist ideiglenesen az előző, jól tolerált adagra kell csökkenteni, vagy meg kell szakítani a kezelést.

Fenntartó adag

A hatékony dózis naponta kétszer 3 mg-6 mg. A maximális terápiás előny biztosítása érdekében a betegeket a legmagasabb, általuk még jól tolerált adagon kell tartani. Javasolt legnagyobb napi adag: naponta kétszer 6 mg.

A fenntartó kezelés olyan hosszú ideig folytatható, amíg az terápiás előnyt nyújt a betegnek. Ezért a rivasztigmin-kezelés nyújtotta klinikai előnyt rendszeresen újra kell értékelni, különösen a napi kétszer 3 mg-nál kisebb adagokkal kezelt betegek esetében. Ha 3 hónapos fenntartó kezelés után a demenciás tünetek hanyatlásának mértékében nem történik javulás, akkor a kezelést abba kell hagyni. Akkor is fontolóra kell venni a kezelés felfüggesztését, amikor a terápiás hatás megszűnte nyilvánvalóvá válik.

A rivasztigminre adott individuális válasz nem látható előre. Azonban nagyobb terápiás hatást tapasztaltak azon Parkinson-kóros betegeknél, akik közepesen súlyos demenciában szenvedtek. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon Parkinson-kóros betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 5.1 pont).

A kezelés hatékonyságára 6 hónapnál hosszabb idejű placebo-kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A terápia újrakezdése

Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakad, az újrakezdést napi kétszer 1,5 mg dózissal kell indítani. A dózis beállítását ez esetben a fent leírtak szerint kell végezni.

Vese- és májkárosodás

Enyhe, illetve közepesúlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózismódosítás. Azonban ebben a betegcsoportban a megnövekedett expozíció miatt a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel a klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.4 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.4 pont).

Gyermekkor

A rivasztigmin nem javasolt gyermekek számára.

4.3 Ellenjavallatok

E gyógyszer alkalmazása ellenjavallt

- a készítmény hatóanyagával, más karbamát-származékokkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, továbbá

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mellékhatások incidenciája és súlyossága általában az adagok nagyságával növekszik. Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakadna, a gyógyszereszedést – az esetleges mellékhatások (pl. hányás) kockázatának csökkentése érdekében – ismét napi kétszer 1,5 mg dózissal kell újraindítani.

Dózisbeállítás: röviddel a dózisznövelést követően mellékhatásokat (pl. hypertóniát és hallucinációkat az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél és az extrapiramidális tünetek – különösen a tremor – rosszabbodását a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél) figyeltek meg, amelyek javulhatnak a dóziscsökkentés következtében. Más esetekben a rivasztigmin adását felfüggesztették (lásd 4.8 pont).

Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, mint pl. a hányinger, hányás és hasmenés dózis függőek, és különösen a terápia kezdetén és/vagy a dózis növelésekor fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). E mellékhatások nők esetében gyakoribbak. Azok a betegek, akik tartós hányás vagy hasmenés miatt a dehidratio jeleit vagy tüneteit mutatják, intravénás folyadékkal kezelhetők, és, ha felismerésre kerül, a dózis csökkentése vagy a gyógyszer elhagyása és azonnali kezelés szükséges. A dehidratio súlyos következményekkel járhat.

Az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek veszíthetnek testtömegükből. A testtömeg-csökkenést a kolinészteráz-gátlókkal – beleértve a rivasztigmint is – történő kezeléssel hozzák kapcsolatba. A kezelés ideje alatt a testtömeget ellenőrizni kell.

Rivasztigmin-kezeléssel összefüggő súlyos hányás esetén a 4.2 pontban javasoltaknak megfelelően kell a dózist beállítani. Néhány esetben a súlyos hányás nyelőcső ruptúrával járt (lásd 4.8 pont). Ilyen esetek különösen dózis növelésekor vagy nagy dózisu rivasztigmin adásakor jelentkeznek.

A rivasztigmin alkalmazása különös óvatosságot igényel sick sinus szindróma vagy ingerületvezetési rendellenességek (sino-atrialis block, atrio-ventricularis block) esetén (lásd 4.8 pont).

A rivasztigmin fokozhatja a gyomorsav-szekréciót. Óvatosság szükséges aktív gyomor- vagy nyombélfekélyes, illetve ezen betegségre hajlamos betegek kezelésekor.

Amennyiben a beteg anamnézisében asthma vagy obstructiv tüdőbetegség szerepel, a kolinészteráz-gátlók rendelésekor nagy odafigyelés szükséges.

A kolinomimetikumok előidézhetik vagy súlyosbíthatják a húgyúti elzáródást és görcsöket, ezért erre a betegségre hajlamos betegek kezelésekor óvatosság ajánlott.

A rivasztigmin alkalmazását még nem vizsgálták súlyos Alzheimer-típusú és Parkinson-kórhoz társuló demenciában, illetve más típusú demenciában vagy egyéb memóriazavarban (pl. korfüggő kognitív funkcióromlásban) szenvedő betegeknél, és ezért alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt.

A többi kolinomimetikumokhoz hasonlóan a rivasztigmin súlyosbíthat vagy kiválthat extrapyramidalis tüneteket. A tremor incidenciájának, illetve intenzitásának fokozódását és a betegség romlását (beleértve a bradykinesiát, dyskinesiát, természetellenes testtartást) figyelték meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Egyes esetekben (pl. kezelés megszakítása tremor kialakulása miatt: 1,7% a rivasztigmin mellett, míg 0% a placebo mellett) ezek az események a rivasztigmin-kezelés abbahagyásához vezettek. Ezen mellékhatások klinikai monitorozása javasolt.

Speciális betegcsoportok

Klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. A Rivastigmin Teva azonban alkalmazható ennél a betegcsoportnál, ilyenkor szoros monitorozás szükséges.

Az 50 kg alatti testtömegű betegeknél több mellékhatás tapasztalható, és nagyobb a valószínűsége annak, hogy meg kell szakítani kezelésüket a mellékhatások miatt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mint kolinészteráz-gátló, a rivasztigmin erősítheti az anaesthesia során használt szukcinilkolin-típusú izomrelaxánsok hatását. Óvatosság ajánlott az anaestheticumok kiválasztása során. Szükség esetén mérlegelendő a lehetséges dózismódosítás vagy a kezelés időszakos felfüggesztése.

Farmakodinámiás hatására való tekintettel a rivasztigmin nem adható egyidejűleg más kolinomimetikus hatóanyagokkal, továbbá zavarhatja az antikolinerg gyógyszerek hatását.

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót a rivasztigmin és a digoxin, a warfarin, a diazepam vagy a fluoxetin között az egészséges önkéntesek körében végzett vizsgálatok során. A warfarin indukálta protrombin-idő növekedést nem befolyásolja a rivasztigmin adása. Ugyancsak nem észleltek nemkívánt hatást a szív ingerületvezetésében a digoxin és rivasztigmin együttadása során.

Metabolizmusa alapján valószínűtlen a más gyógyszerekkel történő metabolikus kölcsönhatás kialakulása, bár a rivasztigmin gátolhatja egyéb hatóanyagok butiril-kolinészteráz mediálta metabolizmusát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A rivasztigminnel kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Patkányokban és nyulakban – kivéve az anyára nézve toxikus dózisokat – nem észlelték a fertilitásra és az embryofoetalis fejlődésre vonatkozó káros hatást. Patkányokon végzett peri/postnatalis vizsgálatokban meghosszabbodott gestációs időt figyeltek meg. A rivasztigmint a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Állatokban a rivasztigmin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a rivasztigmin vajon kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Ezért a rivasztigmint szedő nők nem szoptathatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alzheimer-típusú demencia fokozatosan csökkentheti a gépjárművezetői, illetve veszélyeztetheti a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezen kívül a rivasztigmin, főként a kezelés kezdetén és dózisznöveléskor szédülést és aluszékonyságot okozhat. Ennek következményeként a rivasztigmin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek megfelelően a kezelőorvosnak kell rendszeresen, egyedileg ellenőriznie, hogy a rivasztigminnel kezelt, demenciában szenvedő beteg képes-e gépjárművet vezetni vagy összetett gépeket kezelni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban jelentett mellékhatások gastrointestinalis jellegűek, beleértve a hányingert (38%) és a hányást (23%), amelyek főként a dózisbeállítás során jelentkeznek. Klinikai vizsgálatokban a nőbetegek a férfiakhoz képest hajlamosabbnak bizonyultak a gastrointestinalis mellékhatásokra és a testtömeg-vesztésre.

Az 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegekben figyelték meg a rivasztigmin kezelés kapcsán.

Az 1. táblázatban a mellékhatások a MedDRA szervrendszerek és gyakoriságok szerint lettek felsorolva. A gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat

Fertőző betegségek és parazita fertőzések	
Nagyon ritka	Húgyúti fertőzések
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia
Nem ismert	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Agitatio
Gyakori	Confusio
Gyakori	Szorongás
Nem gyakori	Álmatlanság
Nem gyakori	Depresszió

Nagyon ritka	Hallucináció
Nem ismert	Agresszió, nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Szédülés
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Tremor
Nem gyakori	Syncope
Ritka	Epilepsziás rohamok
Nagyon ritka	Extrapiramidális tünetek (köztük a Parkinson-kór
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ritka	Angina pectoris
Nagyon ritka	Arrhythmia (pl. bradycardia, atrio-ventricularis block, kamrafibrillatio és tachycardia)
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger
Nagyon gyakori	Hányás
Nagyon gyakori	Diarrhoea
Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Ritka	Gyomor- és nyombélfekély
Nagyon ritka	Gastrointestinalis vérzések
Nagyon ritka	Pancreatitis
Nem ismert	Néhány esetben nyelőcső rupturával társult súlyos
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori	Emelkedett májfunkciós tesztek
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhidrosis
Ritka	Bőrkiütés
Nem ismert	Pruritus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Levertség és asthenia

Gyakori	Rossz közérzet
Nem gyakori	Elesések
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Testtömegvesztés

A 2. táblázatban azon mellékhatásokat jelentették melyben Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeket rivasztigminnel kezeltek.

2. táblázat

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Anorexia
Gyakori	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Álmatlanság
Gyakori	Szorongás
Gyakori	Nyugtalanág
Nem ismert	Agresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Tremor
Gyakori	Szédülés
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	A Parkinson-kór rosszabbodása
Gyakori	Bradykinesia
Gyakori	Dyskinesia
Nem gyakori	Dystonia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Bradycardia
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció
Nem gyakori	Atrioventricularis blokk
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Émelygés
Nagyon gyakori	Hányás
Gyakori	Hasmenés

Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Gyakori	Fokozott nyáleválasztás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhydrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Izommerevség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság és asthenia
Gyakori	Járászavar

A 3. táblázat egy specifikus, 24-hetes rivasztigminnel végzett klinikai vizsgálatban azoknak a betegeknek a számát és százalékos arányát adja meg, akik Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvednek és előfordultak olyan előre meghatározott nemkívánatos események, amelyek a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak.

3. táblázat

Olyan előre meghatározott, nemkívánatos események, amelyek a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegekben a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak	Rivasztigmin n (%)	Placebo n (%)
A vizsgáltba bevont betegek száma	362 (100)	179 (100)
Azon betegek száma, akikben előre meghatározott nemkívánatos események jelentkeztek	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Elesés	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-kór (rosszabbodása)	12 (3,3)	2 (1,1)
Fokozott nyáleválasztás	5 (1,4)	0
Dyskinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Mozgászavarok	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Járászavar	5 (1,4)	0
Izommerevség	1 (0,3)	0

Egyensúlyzavar	3 (0,8)	2 (1,1)
Az izmok és ízületek merevsége	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motoros dysfunctio	1 (0,3)	0

4.9 Túladagolás

Tünetek

A véletlen túladagolás a legtöbb esetben nem járt klinikai jelekkel vagy tünetekkel, és csaknem az összes érintett beteg folytatta a rivasztigmin-kezelést. Amikor tüneteket észleltek, azok magukba foglalták a hányingert, a hányást és a hasmenést, a hypertóniát, illetve a hallucinációkat. A kolinészteráz-gátlók szívfrekvenciára gyakorolt ismert vagotóniás hatása következtében bradycardia és/vagy syncope szintén előfordulhat. Egy esetben 46 mg bevételére került sor, de konzervatív kezelés mellett a beteg állapota 24 órán belül teljesen rendeződött.

Kezelés

Mivel a rivasztigmin plazma-felezési ideje 1 óra körül van, és az acetilkolinészteráz-gátló hatása kb. 9 órán keresztül tart, javasolt, hogy tünetmentes túladagolás esetén a beteg a következő 24 órában további rivasztigmin adagot ne vegyen be. Amennyiben a túladagolás súlyos hányingerrel és hányással jár együtt, az antiemetikumok használata megfontolandó. Az egyéb mellékhatások kezelése szükség esetén tüneti lehet.

Súlyos túladagolás esetén atropint lehet alkalmazni. Kezdő adagként 0,03 mg/kg intravénás atropin-szulfát javasolt. A további adagokat a klinikai választól függően kell meghatározni. Szkopolamin használata antidotumként nem ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: cholinesterase inhibitorok, ATC kód: N06DA03

A rivasztigmin egy karbamát típusú acetilkolin- és butirilkolin-észteráz-gátló, a feltevések szerint a funkcionálisan érintetlen kolinerg neuronokból felszabaduló acetilkolin lebomlásának lassításával könnyíti meg a kolinerg neurotranszmissziót. Így Alzheimer-típusú, valamint Parkinson-kórhoz társuló demenciában a rivasztigminnek előnyös hatása lehet a kolinerg zavar okozta kognitív deficitekre.

A rivasztigmin kovalens kötéssel komplexet alkot célenzimjével, és ezáltal átmenetileg inaktíválja azt. Egészséges, fiatal emberekben az egyszeri 3 mg-os orális adag a bevételt követő 1,5 órán belül, megközelítőleg 40%-kal csökkenti az acetilkolin-észteráz (AChE) aktivitását a cerebrospinalis folyadékban. Az enzim aktivitása kb. 9 órával a maximális hatás elérése után tér vissza az alapértékre. Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek esetében a rivasztigmin általi AChE-gátlás a liquorban dózisható volt az eddig vizsgált legmagasabb, napi kétszer 6 mg-os adagig.

Tizennégy rivasztigminnel kezelt Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg esetében a butirilkolin-észteráz aktivitás gátlásának mértéke a cerebrospinalis folyadékban hasonló volt az AChE-gátlás mértékéhez.

Alzheimer-típusú demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát három egymástól független, domain-specifikus értékelő módszerrel állapították meg, és a 6 hónapos kezelési időszakban periodikusan értékelték. Ezek magukba foglalták az ADAS-Cog-ot (felismerés mértékén alapuló teljesítmény), a CIBIC-Plus-t (amelyben a beteg ápolójának véleményét is figyelembe véve a kezelőorvos átfogóan értékeli a beteg állapotát) és a

PDS-t (a beteg ápolójának értékelése a beteg napi aktivitásáról, ami magában foglalja a személyi higiéniát, a táplálkozást, az öltözködést, a mindennapos házimunkákat, mint pl. a bevásárlást, a környezetben való tájékozódási képességet, a pénzügyekben való tájékozottságot is, stb.).

A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini Mental State Examination – rövid vizsgálat az elmeállapot felmérésére) pontszáma 10–24 volt.

Az alábbi 4. táblázat a klinikailag releváns terápiás válaszokat adó, enyhe- közepesen súlyos Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek összesített eredményeit tartalmazza; a 3 alap (pivotál) 26 hetes multicentrikus vizsgálat közül 2 változtatható dózissal végzett tanulmány volt. Ezekben a vizsgálatokban előzetesen klinikailag releváns terápiás válaszként értékelték, ha az ADAS-Cog legalább 4 ponttal javult, a CIBIC-Plus pozitívan változott, illetve a PDS legalább 10%-kal javult.

Továbbá a terápiás válasz post-hoc értelmezését is tartalmazza a táblázat. A terápiás válasz másodlagos definíciója 4 pontos vagy nagyobb javulást követelt meg az ADAS-Cog-ban, valamint előírta, hogy nem rosszabbodhat a CIBIC-Plus és nem rosszabbodhat a PDS. A napi 6–12 mg rivasztigmin kapók - e meghatározásnak megfelelő választ mutatók - csoportjában az átlagos tényleges napi dózis 9,3 mg volt. Fontos megjegyezni, hogy az ezen indikációban használt értékelő módszerek nem standardizáltak, és az egyéb hatóanyagok eredményeivel való közvetlen összehasonlítás eredményei nem érvényesek.

4. táblázat

	Klinikailag szignifikáns választ mutató betegek (%)			
	„Intent to Treat” elemzés (a vizsgálatba bevont betegek)		„Last Observation Carried Forward” elemzés (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés)	
Válaszadás mérés	Rivasztigmin 6–12 mg n=473	Placebo n=472	Rivasztigmin 6–12 mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: legalább 4 pontos javulás	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: javulás	29***	18	32***	19
PDS: legalább 10% javulás	26***	17	30***	18
Legalább 4 pont javulás ADAS-Cog-ban a CIBIC-Plus és a PDS romlása nélkül	10*	6	12**	6

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

Parkinson-kórhoz társuló demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát Parkinson-kórhoz társuló demenciában egy 24 hetes, multicentrikus, kettős-vak, placebo kontrolllos alapvizsgálat, majd annak 24 hetes nyílt kiterjesztésű fázisa során bizonyították. A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini-Mental State Examination) pontja 10-24 volt. A hatásosságot az 5. táblázatban szereplő két független értékelő skála alkalmazásával bizonyították, amelyeket a 6 hónapos kezelési időszak során rendszeresen értékelték: ADAS-Cog, mely a kogníciót méri, valamint az ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change), mely átfogó értékelést ad.

5. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivasztigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO betegminta	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Kiindulási átlag ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	2,88 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF betegminta	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Kiindulási átlag ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	3,54 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

² A könnyebb érthetőség kedvéért a táblázatban átlagok szerepelnek; a csoportelemzést van Elteren próbával végezték.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés); LOCF: Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés).

Bár a terápiás hatás kimutatható volt a teljes vizsgálati populációban, az adatok azt mutatták, hogy a Parkinson-kórhoz társuló közepesen súlyos demenciában szenvedő betegek alcsoportjában nagyobb terápiás hatás jelentkezett a placebohoz viszonyítva. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 6. táblázat).

6. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo
	Betegek vizuális hallucinációkkal		Betegek vizuális hallucinációk nélkül	
ITT + RDO betegminta	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Kiindulási átlag ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Átlagos változás a 24. héten ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Beállított kezelési eltérés	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-érték versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Betegek közepesen súlyos demenciával (MMSE 10-17)		Betegek enyhe demenciával (MMSE 18-24)	
ITT + RDO betegminta	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Kiindulási átlag ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5

Beállított kezelési eltérés	4,73 ¹	2,14 ¹
p-érték versus placebo	0,002 ¹	0,010 ¹

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A rivasztigmin gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A plazma csúcskoncentráció kb. 1 óra múlva alakul ki. A rivasztigmin célenzimmel való kölcsönhatása miatt biohasznosulása kb. 1,5-szeresen nagyobb, mint ahogyan az a dózisznövelés alapján várható. Az abszolút biohasznosulás 3 mg-os dózis mellett kb. 36% ± 13%. A rivasztigmin étkezéssel egyidejűleg történő alkalmazása késlelteti a felszívódást (t_{max}) 90 perccel, csökkenti a C_{max} -ot, és megközelítőleg 30%-kal növeli az AUC-t.

Megoszlás

A rivasztigmin fehérje kötődése megközelítőleg 40%. Teljes mértékben átjut a vér-agy gáton, és a látszólagos megoszlási térfogata 1,8–2,7 l/kg között van.

Metabolizmus

A rivasztigmin gyorsan és nagymértékben metabolizálódik (felezési ideje a plazmában kb. 1 óra). Elsődlegesen a kolinészteráz mediálta hidrolízis útján dekarbamilált metabolittá alakul. In vitro ez a metabolit minimális (< 10%) acetilkolin-észteráz-gátló hatású. Az in vitro és állatkísérletek eredményeire alapozva a főbb citokróm P 450 izoenzimek minimális mértékben szerepelnek a rivasztigmin metabolizmusában. 0,2 mg intravénás dózis alkalmazása után a teljes rivasztigmin plazma clearance körülbelül 130 l/h volt, míg 2,7 mg intravénás dózis beadását követően ez az érték 70 l/h-ra csökken.

Kiválasztás

A vizeletben változatlan rivasztigmin nem található. Az elimináció legfőbb útja a metabolitok vese útján történő kiválasztása. ¹⁴C-rivasztigmin adását követően, a vese útján történő elimináció 24 órán belül gyors és lényegében teljes volt (> 90%). A beadott adag kevesebb, mint 1%-a választódott ki a széklettel. Sem a rivasztigmin, sem a dekarbamilált metabolit nem kumulálódott az Alzheimeres betegekben.

Időskorúak

Míg a rivasztigmin biohasznosulása nagyobb mértékű idősebbekben, mint egészséges, fiatal önkéntesekben, klinikai vizsgálatokban az 50–92 életév közötti Alzheimeres betegekben nem észlelték életkorfüggő eltérését.

Májkárosodott betegek

Enyhe-mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek körében a rivasztigmin C_{max} értéke kb. 60%-kal volt magasabb, az AUC érték pedig több, mint kétszerese volt annak, mint amit egészséges személyekben mértek.

Vesekárosodott betegek

Mérsékelt vesekárosodás esetén a rivasztigmin C_{max} és AUC értéke több mint kétszerese volt annak, amit az egészséges személyekben mértek; habár a rivasztigmin C_{max} és AUC értéke súlyos veseelégtelenségben nem változott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokban, egerekben és kutyákban végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban csak a túlzott farmakológiai aktivitás miatti hatásokat észlelték. Célszervekre gyakorolt toxicitást nem figyeltek

meg. Állatvizsgálatokban – az alkalmazott állatkísérletes modell érzékenysége miatt – az embereknek biztonságosan adható dózistartomány határát nem érték el.

A rivasztigmin a standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatban nem bizonyult mutagénnek, kivéve a humán perifériás lymphocytákban a maximális klinikai expozíciónál 10^4 -szer nagyobb dózis alkalmazásával végzett kromoszómaaberrációs vizsgálatot. Az *in vivo* micronucleus teszt negatív volt.

Egerekben és patkányokban a maximális tolerált dózis alkalmazása mellett nem észleltek karcinogén hatást, bár a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója alacsonyabb volt, mint a humán expozíció. Amikor ezt testfelületre átszámították, a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója körülbelül a maximális ajánlott humán 12 mg/nap dózissal felelt meg; azonban az állatokban elért maximális dózis mintegy hatszorosa volt a maximális humán dózisénak.

Állatokban a rivasztigmin átjutott a placentán és kiválasztódott az anyatejbe. Vemhes patkányok és nyulak esetében az orálisan alkalmazott rivasztigmin kapcsán nem észleltek teratogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Mikrokristályos cellulóz
Hipromellóz
Vízmentes koloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát.

Kapszula héj

Vörös vasoxid (E 172)
Sárga vasoxid (E 172)
Titán-dioxid (E171)
Zselatin
Jelöléshez használt festék – Black S-117822/S-1-17823
Sellak bevonat-45%
Fekete vasoxid
Ammónium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Védőfóliával és polipropilén kupakkal HDPE tablettatartály: 250 db kapszula.

28, 56 és 112 db kapszula átlátszó PVC/Alu kinyomható buborékfóliában.

50 × 1 db kapszula PVC/Alu kinyomható, adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2009. 04. 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

6 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

A kapszula narancsszínű felső része „R” felirattal, hússzínű alsó része „6” felirattal van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe-, közepesen súlyos Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelésére.
Idiopátiás Parkinson-kórban szenvedő betegek enyhe-, közepesen súlyos demenciájának tüneti kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés elrendelését és felügyeletét az Alzheimer-típusú, illetve a Parkinson-kórhoz társuló demencia diagnózisának felállításában és terápiájában jártas orvosnak kell végeznie. A diagnózist a mindenkori irányelvek alapján kell felállítani. A rivasztigmin-kezelés csak akkor kezdhető el, ha rendelkezésre áll egy olyan gondozó személy, aki rendszeresen felügyeli a beteg gyógyszereszedését.

A rivasztigmint naponta kétszer, a reggeli és az esti étkezéssel kell bevenni. A kapszulákat egészben kell lenyelni.

Kezdő dózis

Naponta kétszer 1,5 mg.

Dózisbeállítás

A kezdő adag naponta kétszer 1,5 mg. Ha a beteg ezt a dózist minimum 2 héten át jól tolerálja, az adag naponta kétszer 3 mg-ra növelhető. A későbbi, napi kétszer 4,5 mg-ra, illetve napi kétszer 6 mg-ra történő fokozatos dózisznöveléseknek szintén a jelenlegi dózis jó tolerálhatóságán kell alapulniuk, adásukat az előző adaggal történt minimum két hetes panaszmentes kezelést követően lehet mérlegelni.

Amennyiben a kezelés során mellékhatások (pl. hányinger, hányás, hasi fájdalom, étvágycsökkenés), testtömeg-csökkenés, vagy az extrapiramidális tünetek (pl. tremor) rosszabbodása figyelhető meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegek esetében, egy vagy több gyógyszeradag bevitelének kihagyását követően ezek javulhatnak. Ha a mellékhatások továbbra is fennállnának, a dózist ideiglenesen az előző, jól tolerált adagra kell csökkenteni, vagy meg kell szakítani a kezelést.

Fenntartó adag

A hatékony dózis naponta kétszer 3 mg-6 mg. A maximális terápiás előny biztosítása érdekében a betegeket a legmagasabb, általuk még jól tolerált adagon kell tartani. Javasolt legnagyobb napi adag: naponta kétszer 6 mg.

A fenntartó kezelés olyan hosszú ideig folytatható, amíg az terápiás előnyt nyújt a betegnek. Ezért a rivasztigmin-kezelés nyújtotta klinikai előnyt rendszeresen újra kell értékelni, különösen a napi kétszer 3 mg-nál kisebb adagokkal kezelt betegek esetében. Ha 3 hónapos fenntartó kezelés után a demenciás tünetek hanyatlásának mértékében nem történik javulás, akkor a kezelést abba kell hagyni. Akkor is fontolóra kell venni a kezelés felfüggesztését, amikor a terápiás hatás megszűnte nyilvánvalóvá válik.

A rivasztigminre adott individuális válasz nem látható előre. Azonban nagyobb terápiás hatást tapasztaltak azon Parkinson-kóros betegeknél, akik közepesen súlyos demenciában szenvedtek. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon Parkinson-kóros betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 5.1 pont).

A kezelés hatékonyságára 6 hónapnál hosszabb idejű placebo-kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A terápia újrakezdése

Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakad, az újrakezdést napi kétszer 1,5 mg dózissal kell indítani. A dózis beállítását ez esetben a fent leírtak szerint kell végezni.

Vese- és májkárosodás

Enyhe, illetve közepesúlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózismódosítás. Azonban ebben a betegcsoportban a megnövekedett expozíció miatt a dózisbeállítást az egyéni tolerálhatóság szoros ellenőrzése mellett kell végezni, mivel a klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.4 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.4 pont).

Gyermekkor

A rivasztigmin nem javasolt gyermekek számára.

4.3 Ellenjavallatok

E gyógyszer alkalmazása ellenjavallt

- a készítmény hatóanyagával, más karbamát-származékokkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, továbbá

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mellékhatások incidenciája és súlyossága általában az adagok nagyságával növekszik. Ha a kezelés néhány napnál hosszabb időre megszakadna, a gyógyszereszedést – az esetleges mellékhatások (pl. hányás) kockázatának csökkentése érdekében – ismét napi kétszer 1,5 mg dózissal kell újraindítani.

Dózisbeállítás: röviddel a dózisznövelést követően mellékhatásokat (pl. hypertóniát és hallucinációkat az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegeknél és az extrapiramidális tünetek – különösen a tremor – rosszabbodását a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél) figyeltek meg, amelyek javulhatnak a dóziscsökkentés következtében. Más esetekben a rivasztigmin adását felfüggesztették (lásd 4.8 pont).

Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, mint pl. a hányinger, a hányás és hasmenés dózis függőek, és különösen a terápia kezdetén és/vagy a dózis növelésekor fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). E mellékhatások nők esetében gyakoribbak. Azok a betegek, akik tartós hányás vagy hasmenés miatt a dehidratio jeleit vagy tüneteit mutatják, intravénás folyadékkal kezelhetők, és, ha felismerésre kerül, a dózis csökkentése vagy a gyógyszer elhagyása és azonnali kezelés szükséges. A dehidratio súlyos következményekkel járhat.

Az Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek veszíthetnek testtömegükből. A testtömeg-csökkenést a kolinészteráz-gátlókkal – beleértve a rivasztigmint is – történő kezeléssel hozzáak kapcsolatba. A kezelés ideje alatt a testtömeget ellenőrizni kell.

Rivasztigmin-kezeléssel összefüggő súlyos hányás esetén a 4.2 pontban javasoltaknak megfelelően kell a dózist beállítani. Néhány esetben a súlyos hányás nyelőcső ruptúrával járt (lásd 4.8 pont). Ilyen esetek különösen dózis növelésekor vagy nagy dózisu rivasztigmin adásakor jelentkeznek.

A rivasztigmin alkalmazása különös óvatosságot igényel sick sinus szindróma vagy ingerületvezetési rendellenességek (sino-atrialis block, atrio-ventricularis block) esetén (lásd 4.8 pont).

A rivasztigmin fokozhatja a gyomorsav-szekréciót. Óvatosság szükséges aktív gyomor- vagy nyombélfekélyes, illetve ezen betegségre hajlamos betegek kezelésekor.

Amennyiben a beteg anamnézisében asthma vagy obstructív tüdőbetegség szerepel, a kolinészteráz-gátlók rendelésekor nagy odafigyelés szükséges.

A kolinomimetikumok előidézhetik vagy súlyosbíthatják a húgyúti elzáródást és görcsöket, ezért erre a betegségre hajlamos betegek kezelésekor óvatosság ajánlott.

A rivasztigmin alkalmazását még nem vizsgálták súlyos Alzheimer-típusú és Parkinson-kórhoz társuló demenciában, illetve más típusú demenciában vagy egyéb memóriazavarban (pl. korfüggő kognitív funkcióromlásban) szenvedő betegeknél, és ezért alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt.

A többi kolinomimetikumokhoz hasonlóan a rivasztigmin súlyosbíthat vagy kiválthat extrapyramidalis tüneteket. A tremor incidenciájának, illetve intenzitásának fokozódását és a betegség romlását (beleértve a bradykinesiát, dyskinesiát, természetellenes testtartást) figyelték meg a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Egyes esetekben (pl. kezelés megszakítása tremor kialakulása miatt: 1,7% a rivasztigmin mellett, míg 0% a placebo mellett) ezek az események a rivasztigmin-kezelés abbahagyásához vezettek. Ezen mellékhatások klinikai monitorozása javasolt.

Speciális betegcsoportok

Klinikailag jelentős mértékben beszűkült vese- vagy májfunkciójú betegeknél több mellékhatás jelentkezhet (lásd 4.2 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. A Rivastigmin Teva azonban alkalmazható ennél a betegcsoportnál, ilyenkor szoros monitorozás szükséges.

Az 50 kg alatti testtömegű betegeknél több mellékhatás tapasztalható, és nagyobb a valószínűsége annak, hogy meg kell szakítani kezelésüket a mellékhatások miatt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mint kolinészteráz-gátló, a rivasztigmin erősítheti az anaesthesia során használt szukcinilkolin-típusú izomrelaxánsok hatását. Óvatosság ajánlott az anaestheticumok kiválasztása során. Szükség esetén mérlegelendő a lehetséges dózismódosítás vagy a kezelés időszakos felfüggesztése.

Farmakodinámiás hatására való tekintettel a rivasztigmin nem adható egyidejűleg más kolinomimetikus hatóanyagokkal, továbbá zavarhatja az antikolinerg gyógyszerek hatását.

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót a rivasztigmin és a digoxin, a warfarin, a diazepam vagy a fluoxetin között az egészséges önkéntesek körében végzett vizsgálatok során. A warfarin indukálta protrombin-idő növekedést nem befolyásolja a rivasztigmin adása. Ugyancsak nem észleltek nemkívánt hatást a szív ingerületvezetésében a digoxin és rivasztigmin együttadása során.

Metabolizmusa alapján valószínűtlen a más gyógyszerekkel történő metabolikus kölcsönhatás kialakulása, bár a rivasztigmin gátolhatja egyéb hatóanyagok butiril-kolinészteráz mediálta metabolizmusát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A rivasztigminnel kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Patkányokban és nyulakban – kivéve az anyára nézve toxikus dózisokat – nem észlelték a fertilitásra és az embryofoetalis fejlődésre vonatkozó káros hatást. Patkányokon végzett peri/postnatalis vizsgálatokban meghosszabbodott gestációs időt figyeltek meg. A rivasztigmint a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Állatokban a rivasztigmin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a rivasztigmin vajon kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Ezért a rivasztigmint szedő nők nem szoptathatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alzheimer-típusú demencia fokozatosan csökkentheti a gépjárművezetői, illetve veszélyeztetheti a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezen kívül a rivasztigmin, főként a kezelés kezdetén és dózisznöveléskor szédülést és aluszékonyságot okozhat. Ennek következményeként a rivasztigmin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek megfelelően a kezelőorvosnak kell rendszeresen, egyedileg ellenőriznie, hogy a rivasztigminnel kezelt, demenciában szenvedő beteg képes-e gépjárművet vezetni vagy összetett gépeket kezelni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban jelentett mellékhatások gastrointestinalis jellegűek, beleértve a hányingert (38%) és a hányást (23%), amelyek főként a dózisbeállítás során jelentkeznek. Klinikai vizsgálatokban a nőbetegek a férfiakhoz képest hajlamosabbnak bizonyultak a gastrointestinalis mellékhatásokra és a testtömeg-vesztésre.

Az 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegekben figyelték meg a rivasztigmin kezelés kapcsán.

Az 1. táblázatban a mellékhatások a MedDRA szervrendszerek és gyakoriságok szerint lettek felsorolva. A gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat

Fertőző betegségek és paraziták fertőzések	
Nagyon ritka	Húgyúti fertőzések
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia
Nem ismert	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Agitatio
Gyakori	Confusio
Gyakori	Szorongás
Nem gyakori	Álmatlanság
Nem gyakori	Depresszió

Nagyon ritka	Hallucináció
Nem ismert	Agresszió, nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Szédülés
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Tremor
Nem gyakori	Syncope
Ritka	Epilepsziás rohamok
Nagyon ritka	Extrapiramidális tünetek (köztük a Parkinson-kór
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ritka	Angina pectoris
Nagyon ritka	Arrhythmia (pl. bradycardia, atrio-ventricularis block, kamrafibrillatio és tachycardia)
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger
Nagyon gyakori	Hányás
Nagyon gyakori	Diarrhoea
Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Ritka	Gyomor- és nyombélfekély
Nagyon ritka	Gastrointestinalis vérzések
Nagyon ritka	Pancreatitis
Nem ismert	Néhány esetben nyelőcső rupturával társult súlyos
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori	Emelkedett májfunkciós tesztek
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhidrosis
Ritka	Bőrkiütés
Nem ismert	Pruritus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Levertség és asthenia

Gyakori	Rossz közérzet
Nem gyakori	Elesések
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Testtömegvesztés

A 2. táblázatban azon mellékhatásokat jelentették melyben Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegeket rivasztigminnel kezeltek.

2. táblázat

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Anorexia
Gyakori	Dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Álmatlanság
Gyakori	Szorongás
Gyakori	Nyugtalanág
Nem ismert	Agresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Tremor
Gyakori	Szédülés
Gyakori	Aluszékonyság
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	A Parkinson-kór rosszabbodása
Gyakori	Bradykinesia
Gyakori	Dyskinesia
Nem gyakori	Dystonia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Bradycardia
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció
Nem gyakori	Atrioventricularis blokk
Nem ismert	Sick sinus szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Émelygés
Nagyon gyakori	Hányás
Gyakori	Hasmenés

Gyakori	Hasi fájdalom és dyspepsia
Gyakori	Fokozott nyáleválasztás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhydrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Izommerevség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság és asthenia
Gyakori	Járászavar

A 3. táblázat egy specifikus, 24-hetes rivasztigminnel végzett klinikai vizsgálatban azoknak a betegeknek a számát és százalékos arányát adja meg, akik Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvednek és előfordultak olyan előre meghatározott nemkívánatos események, amelyek a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak.

3. táblázat

Olyan előre meghatározott, nemkívánatos események, amelyek a Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegekben a parkinsonos tünetek súlyosbodására utalhatnak	Rivasztigmin n (%)	Placebo n (%)
A vizsgáltba bevont betegek száma	362 (100)	179 (100)
Azon betegek száma, akikben előre meghatározott nemkívánatos események jelentkeztek	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Elesés	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-kór (rosszabbodása)	12 (3,3)	2 (1,1)
Fokozott nyáleválasztás	5 (1,4)	0
Dyskinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Mozgászavarok	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Járászavar	5 (1,4)	0
Izommerevség	1 (0,3)	0

Egyensúlyzavar	3 (0,8)	2 (1,1)
Az izmok és ízületek merevsége	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motoros dysfunctio	1 (0,3)	0

4.9 Túladagolás

Tünetek

A véletlen túladagolás a legtöbb esetben nem járt klinikai jelekkel vagy tünetekkel, és csaknem az összes érintett beteg folytatta a rivasztigmin-kezelést. Amikor tüneteket észleltek, azok magukba foglalták a hányingert, a hányást és a hasmenést, a hypertóniát, illetve a hallucinációkat. A kolinészteráz-gátlók szívfrekvenciára gyakorolt ismert vagotóniás hatása következtében bradycardia és/vagy syncope szintén előfordulhat. Egy esetben 46 mg bevételére került sor, de konzervatív kezelés mellett a beteg állapota 24 órán belül teljesen rendeződött.

Kezelés

Mivel a rivasztigmin plazma-felezési ideje 1 óra körül van, és az acetilkolinészteráz-gátló hatása kb. 9 órán keresztül tart, javasolt, hogy tünetmentes túladagolás esetén a beteg a következő 24 órán további rivasztigmin adagot ne vegyen be. Amennyiben a túladagolás súlyos hányingerrel és hányással jár együtt, az antiemetikumok használata megfontolandó. Az egyéb mellékhatások kezelése szükség esetén tüneti lehet.

Súlyos túladagolás esetén atropint lehet alkalmazni. Kezdő adagként 0,03 mg/kg intravénás atropin-szulfát javasolt. A további adagokat a klinikai választól függően kell meghatározni. Szkopolamin használata antidotumként nem ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: cholinesterase inhibitorok, ATC kód: N06D A03

A rivasztigmin egy karbamát típusú acetilkolin- és butirilkolin-észteráz-gátló, a feltevések szerint a funkcionálisan érintetlen kolinerg neuronokból felszabaduló acetilkolin lebomlásának lassításával könnyíti meg a kolinerg neurotranszmissziót. Így Alzheimer-típusú, valamint Parkinson-kórhoz társuló demenciában a rivasztigminnek előnyös hatása lehet a kolinerg zavar okozta kognitív deficitekre.

A rivasztigmin kovalens kötéssel komplexet alkot célenzimjével, és ezáltal átmenetileg inaktíválja azt. Egészséges, fiatal emberekben az egyszeri 3 mg-os orális adag a bevételt követő 1,5 órán belül, megközelítőleg 40%-kal csökkenti az acetilkolin-észteráz (AChE) aktivitását a cerebrospinalis folyadékban. Az enzim aktivitása kb. 9 órával a maximális hatás elérése után tér vissza az alapértékre. Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek esetében a rivasztigmin általi AChE-gátlás a liquorban dózisfüggő volt az eddig vizsgált legmagasabb, napi kétszer 6 mg-os adagig.

Tizennégy rivasztigminnel kezelt Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg esetében a butirilkolin-észteráz aktivitás gátlásának mértéke a cerebrospinalis folyadékban hasonló volt az AChE-gátlás mértékéhez.

Alzheimer-típusú demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát három egymástól független, domain-specifikus értékelő módszerrel állapították meg, és a 6 hónapos kezelési időszakban periodikusan értékelték. Ezek magukba foglalták az ADAS-Cog-ot (felismerés mértékén alapuló teljesítmény), a CIBIC-Plus-t (amelyben a beteg ápolójának véleményét is figyelembe véve a kezelőorvos átfogóan értékeli a beteg állapotát) és a

PDS-t (a beteg ápolójának értékelése a beteg napi aktivitásáról, ami magában foglalja a személyi higiénét, a táplálkozást, az öltözködést, a mindennapos házimunkákat, mint pl. a bevásárlást, a környezetben való tájékozódási képességet, a pénzügyekben való tájékozottságot is, stb.).

A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini Mental State Examination – rövid vizsgálat az elmeállapot felmérésére) pontszáma 10–24 volt.

Az alábbi 4. táblázat a klinikailag releváns terápiás válaszokat adó, enyhe- közepesen súlyos Alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek összesített eredményeit tartalmazza; a 3 alap (pivotál) 26 hetes multicentrumos vizsgálat közül 2 változtatható dózisokkal végzett tanulmány volt. Ezekben a vizsgálatokban előzetesen klinikailag releváns terápiás válaszként értékelték, ha az ADAS-Cog legalább 4 ponttal javult, a CIBIC-Plus pozitívan változott, illetve a PDS legalább 10%-kal javult.

Továbbá a terápiás válasz post-hoc értelmezését is tartalmazza a táblázat. A terápiás válasz másodlagos definíciója 4 pontos vagy nagyobb javulást követelt meg az ADAS-Cog-ban, valamint előírta, hogy nem rosszabbodhat a CIBIC-Plus és nem rosszabbodhat a PDS. A napi 6–12 mg rivasztigmint kapók - e meghatározásnak megfelelő választ mutatók - csoportjában az átlagos tényleges napi dózis 9,3 mg volt. Fontos megjegyezni, hogy az ezen indikációban használt értékelő módszerek nem standardizáltak, és az egyéb hatóanyagok eredményeivel való közvetlen összehasonlítás eredményei nem érvényesek.

4. táblázat

	Klinikailag szignifikáns választ mutató betegek (%)			
	„Intent to treat” elemzés (a vizsgálatba bevont betegek)		„Last observation carried forward” elemzés (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés)	
Válaszadás mérés	Rivasztigmin 6–12 mg n=473	Placebo n=472	Rivasztigmin 6–12 mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: legalább 4 pontos javulás	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: javulás	29***	18	32***	19
PDS: legalább 10% javulás	26***	17	30***	18
Legalább 4 pont javulás ADAS-Cog-ban a CIBIC-Plus és a PDS romlása nélkül	10*	6	12**	6

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

Parkinson-kórhoz társuló demenciában végzett klinikai vizsgálatok

A rivasztigmin hatásosságát Parkinson-kórhoz társuló demenciában egy 24 hetes, multicentrikus, kettős-vak, placebo kontrolllos alapvizsgálat, majd annak 24 hetes nyílt kiterjesztésű fázisa során bizonyították. A vizsgálatba bevont betegek MMSE (Mini-Mental State Examination) pontja 10-24 volt. A hatásosságot az 5. táblázatban szereplő két független értékelő skála alkalmazásával bizonyították, amelyeket a 6 hónapos kezelési időszak során rendszeresen értékelték: ADAS-Cog, mely a kogníciót méri, valamint az ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change), mely átfogó értékelést ad.

5. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivasztigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO betegminta	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Kiindulási átlag ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	2,88 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF betegminta	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Kiindulási átlag ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/a	n/a
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Beállított kezelési eltérés	3,54 ¹		n/a	
p-érték versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

² A könnyebb érthetőség kedvéért a táblázatban átlagok szerepelnek; a csoportelemzést van Elteren próbával végezték.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés); LOCF: Last Observation Carried Forward (kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés).

Bár a terápiás hatás kimutatható volt a teljes vizsgálati populációban, az adatok azt mutatták, hogy a Parkinson-kórhoz társuló közepesen súlyos demenciában szenvedő betegek alcsoportjában nagyobb terápiás hatás jelentkezett a placebohoz viszonyítva. Ehhez hasonlóan nagyobb hatást figyeltek meg azon betegeknél, akiknek vizuális hallucinációik voltak (lásd 6. táblázat).

6. táblázat

Parkinson-kórhoz társuló demencia	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivasztigmin	ADAS-Cog Placebo
	Betegek vizuális hallucinációkkal		Betegek vizuális hallucinációk nélkül	
ITT + RDO betegminta	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Kiindulási átlag ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Átlagos változás a 24. héten ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Beállított kezelési eltérés	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-érték versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Betegek közepesen súlyos demenciával (MMSE 10-17)		Betegek enyhe demenciával (MMSE 18-24)	
ITT + RDO betegminta	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Kiindulási átlag ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Átlagos változás a 24. héten ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5

Beállított kezelési eltérés	4,73 ¹	2,14 ¹
p-érték versus placebo	0,002 ¹	0,010 ¹

¹ ANCOVA alapján (faktorok: kezelés, illetve ország; kovariáns: kiindulási ADAS-Cog). A pozitív változás javulást jelent.

ITT: Intent-To-Treat (beválasztás szerinti elemzés); RDO: Retrieved Drop Outs (a vizsgálatot idő előtt megszakító betegek adatainak felhasználásával végzett elemzés).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A rivasztigmin gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A plazma csúcskoncentráció kb. 1 óra múlva alakul ki. A rivasztigmin célenzimmel való kölcsönhatása miatt biohasznosulása kb. 1,5-szeresen nagyobb, mint ahogyan az a dózisznövelés alapján várható. Az abszolút biohasznosulás 3 mg-os dózis mellett kb. 36% ± 13%. A rivasztigmin étkezéssel egyidejűleg történő alkalmazása késlelteti a felszívódást ($t_{\max}$) 90 perccel, csökkenti a $C_{\max}$ -ot, és megközelítőleg 30%-kal növeli az AUC-t.

Megoszlás

A rivasztigmin fehérje kötődése megközelítőleg 40%. Teljes mértékben átjut a vér-agy gáton, és a látszólagos megoszlási térfogata 1,8–2,7 l/kg között van.

Metabolizmus

A rivasztigmin gyorsan és nagymértékben metabolizálódik (felezési ideje a plazmában kb. 1 óra). Elsődlegesen a kolinészteráz mediálta hidrolízis útján dekarbamilált metabolittá alakul. In vitro ez a metabolit minimális (< 10%) acetilkolin-észteráz-gátló hatású. Az in vitro és állatkísérletek eredményeire alapozva a főbb citokróm P 450 izoenzimek minimális mértékben szerepelnek a rivasztigmin metabolizmusában. 0,2 mg intravénás dózis alkalmazása után a teljes rivasztigmin plazma clearance körülbelül 130 l/h volt, míg 2,7 mg intravénás dózis beadását követően ez az érték 70 l/h-ra csökken.

Kiválasztás

A vizeletben változatlan rivasztigmin nem található. Az elimináció legfőbb útja a metabolitok vese útján történő kiválasztása. ¹⁴C-rivasztigmin adását követően, a vese útján történő elimináció 24 órán belül gyors és lényegében teljes volt (> 90%). A beadott adag kevesebb, mint 1%-a választódott ki a széklettel. Sem a rivasztigmin, sem a dekarbamilált metabolit nem kumulálódott az Alzheimeres betegekben.

Időskorúak

Míg a rivasztigmin biohasznosulása nagyobb mértékű idősebbekben, mint egészséges, fiatal önkéntesekben, klinikai vizsgálatokban az 50–92 életév közötti Alzheimeres betegekben nem észlelték életkorfüggő eltérését.

Májkárosodott betegek

Enyhe-mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek körében a rivasztigmin $C_{\max}$ értéke kb. 60%-kal volt magasabb, az AUC érték pedig több, mint kétszerese volt annak, mint amit egészséges személyekben mértek.

Vesekárosodott betegek

Mérsékelt vesekárosodás esetén a rivasztigmin $C_{\max}$ és AUC értéke több mint kétszerese volt annak, amit az egészséges személyekben mértek; habár a rivasztigmin $C_{\max}$ és AUC értéke súlyos veseelégtelenségben nem változott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokban, egerekben és kutyákban végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban csak a túlzott farmakológiai aktivitás miatti hatásokat észlelték. Célszervekre gyakorolt toxicitást nem figyeltek

meg. Állatvizsgálatokban – az alkalmazott állatkísérletes modell érzékenysége miatt – az embereknek biztonságosan adható dózistartomány határát nem érték el.

A rivasztigmin a standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatban nem bizonyult mutagénnek, kivéve a humán perifériás lymphocytákban a maximális klinikai expozíciónál 10^4 -szer nagyobb dózis alkalmazásával végzett kromoszómaaberrációs vizsgálatot. Az *in vivo* micronucleus teszt negatív volt.

Egerekben és patkányokban a maximális tolerált dózis alkalmazása mellett nem észleltek karcinogén hatást, bár a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója alacsonyabb volt, mint a humán expozíció. Amikor ezt testfelületre átszámították, a rivasztigmin és metabolitjainak expozíciója körülbelül a maximális ajánlott humán 12 mg/nap dózissal felelt meg; azonban az állatokban elért maximális dózis mintegy hatszorosa volt a maximális humán dózisénak.

Állatokban a rivasztigmin átjutott a placentán és kiválasztódott az anyatejbe. Vemhes patkányok és nyulak esetében az orálisan alkalmazott rivasztigmin kapcsán nem észleltek teratogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Mikrokristályos cellulóz

Hipromellóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Kapszula héj

Vörös vasoxid (E 172)

Sárga vasoxid (E 172)

Titán-dioxid (E171)

Zselatin

Jelöléshez használt festék – Black S-117822/S-1-17823

Sellak bevonat 45%

Fekete vasoxid

Ammónium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Védőfóliával és polipropilén kupakkal HDPE tablettatartály: 250 db kapszula.

28, 56 vagy 112 db kapszula átlátszó PVC/Alu kinyomható buborékfóliában.

50 × 1 db kapszula PVC/Alu kinyomható, adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2009. 04. 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Magyarország

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Magyarország

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

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Franciaország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia rendszer

A Forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 fejezetében bemutatott farmakovigilancia rendszer meglétét és működését a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)

A Pramipexole Teva időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) beadási ütemtervének követnie kell a referencia gyógyszerkészítmény időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésének (PSUR) beadási ütemtervét.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1,5 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Buborékfólia

28 db kemény kapszula

50 × 1 db kemény kapszula

56 db kemény kapszula

112 db kemény kapszula

Tartály

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni! Nem szabad összetörni vagy felnyitni!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivastigmine Teva 1,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA – Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TABLETTATARTÁLY – Öntapadós papírcímke – Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

1,5 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát egészben, folyadékkal, felnyitás vagy szétrágás nélkül kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Buborékfólia

28 db kemény kapszula

50 × 1 db kemény kapszula

56 db kemény kapszula

112 db kemény kapszula

Tartály

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni! Nem szabad összetörni vagy felnyitni!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivastigmine Teva 3 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA – Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TABLETTATARTÁLY – Öntapadós papírcímke – Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát egészben kell lenyelni! Nem szabad összetörni vagy felnyitni!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4,5 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Buborékfólia

28 db kemény kapszula

50 × 1 db kemény kapszula

56 db kemény kapszula

112 db kemény kapszula

Tartály

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni! Nem szabad összetörni vagy felnyitni!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivastigmine Teva 4,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA – Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TABLETTATARTÁLY – Öntapadós papírcímke – Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

4,5 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát egészben kell lenyelni! Nem szabad összetörni vagy felnyitni!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Buborékfólia

28 db kemény kapszula

50 × 1 db kemény kapszula

56 db kemény kapszula

112 db kemény kapszula

Tartály

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni! Nem szabad összetörni vagy felnyitni!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivastigmine Teva 6 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA – Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TABLETTATARTÁLY – Öntapadós papírcímke – Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula
Rivasztigmin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

6 mg rivasztigmin (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

250 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát egészben kell lenyelni! Nem szabad összetörni vagy felnyitni!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DÍD

Felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula

Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula

Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula

Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula

Rivasztigmin

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivastigmine Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivastigmine Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivastigmine Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivastigmine Teva-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A RIVASTIGMINE TEVA TABLETTA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Rivastigmin Teva hatóanyaga a rivasztigmin.

A rivasztigmin az úgynevezett kolinészteráz-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Rivastigmine Teva-t az Alzheimer-kórban szenvedő betegek memória-zavarainak kezelésére alkalmazzák. Alkalmazzák még a Parkinson-kórban szenvedő betegek demenciájának (szellemi hanyatlás) kezelésére.

2. TUDNIVALÓK A RIVASTIGMINE TEVA TABLETTA SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Rivastigmine Teva-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a rivasztigminre (a Rivastigmin Teva hatóanyagára) vagy a Rivastigmine Teva egyéb összetevőjére, amely a betegtájékoztató 6. pontjában van felsorolva. Amennyiben ez érvényes Önre, akkor beszéljen kezelőorvosával, és nem szedje a Rivastigmin Teva-t.

A Rivastigmine Teva fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Önnek szívritmuszavara van vagy valaha volt.
- ha Önnek aktív gyomorfekélye van vagy valaha volt.
- ha Önnek vizeletürítési zavarai vannak vagy valaha voltak.
- ha Önnek jelenleg vagy bármikor korábban volt epilepsziás rohama.
- ha Önnek asztmája vagy súlyos légzőszervi megbetegedése van vagy valaha volt.
- ha Önnek veseműködési zavara van vagy valaha volt.
- ha Önnek májműködési zavara van vagy valaha volt.
- ha Önnek végtárgremegése van.
- ha Önnek alacsony a testtömege.

- ha emésztőrendszeri tüneteket, mint pl. hányingert, hányást és hasmenést tapasztal. Kiszáradás (túl nagy folyadékvesztés) , léphet fel, ha a hányás vagy a hasmenés hosszan elhúzódik.

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, akkor szükség lehet arra, hogy az orvosa a gyógyszeresedés idején szorosabb megfigyelés alatt tartsa Önt.

Amennyiben több napig nem szedte a Rivastigmin Teva-t, ne vegye be a következő adagot addig, amíg nem beszélte meg azt kezelőorvosával.

A Rivastigmine Teva alkalmazása gyermekek és serdülők (18 év alatti életkor) esetében nem javasolt.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Rivastigmin Teva nem adható más, hasonló hatású gyógyszerekkel egyidejűleg. A Rivastigmin Teva hatással lehet az ún. antikolinerg (gyomorgörcs oldására vagy a Parkinson-kór kezelésére vagy az ún. utazási betegség megelőzésére használatos) gyógyszerekre.

Ha Rivastigmine Teva-kezelése alatt bármilyen sebészeti beavatkozás válik szükségessé, mondja meg kezelőorvosának még az altatószerek beadása előtt, mert a Rivastigmine Teva fokozhatja az altatás során használatos izomlazítók némelyikének hatását.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha a kezelés ideje alatt teherbe esett. Terhesség esetén nem ajánlott a Rivastigmin Teva szedése, kivéve, ha egyértelműen szükséges.

A Rivastigmin Teva-kezelés alatt nem szoptathat.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kezelőorvosa ismertetni fogja, hogy vajon az Ön betegsége lehetővé teszi-e a biztonságos gépjárművezetést vagy gépek kezelését. A Rivastigmine Teva szédülést és álmoságot okozhat, főként a kezelés kezdetén vagy az adagok emelésekor. Ha Ön szédülést vagy álmoságot észlel, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és ne végezzen egyéb, figyelmet igénylő tevékenységet.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A RIVASTIGMINE TEVA-T?

A Rivastigmine Teva-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Miként kell a kezelést elkezdeni

A kezelőorvos fogja megmondani, hogy milyen Rivastigmin Teva adagot vegyen be.

- A kezelést általában alacsony adaggal kezdik.
- Kezelőorvosa fokozatosan fogja emelni az adagot, attól függően, hogyan reagál a kezelésre.
- A legmagasabb alkalmazandó adag naponta kétszer 6,0 mg.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e Önnél. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön testsúlyát is, amíg a gyógyszert szedi.

Amennyiben több napja nem alkalmazta már a Rivastigmin Teva-t, ne vegyen be új adagot, amíg nem beszélte azt meg kezelőorvosával.

A gyógyszer szedése

- Mondja el gondozójának, hogy Rivastigmin Teva-t szed.
- **Ahhoz, hogy a gyógyszer használjon, szedje azt minden nap.**
- A Rivastigmin Teva-t naponta kétszer, reggel és este, étkezés közben vegye be.
- A kapszulákat egészben, folyadékkal nyelje le.
- A kapszulákat ne nyissa fel, vagy ne törje össze.

Ha az előírtnál több Rivastigmine Teva-t vett be

Ha véletlenül több Rivastigmin Teva-t vett be, mint amennyit kellett volna, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy orvosi segítségre van szüksége. Egyes betegek, akik véletlenül túl nagy adag Rivastigmine Teva-t vettek be, hányinger, hányás, hasmenés, magas vérnyomás és hallucinációk kialakulását tapasztalták. Lassú szívverés és ájulás szintén előfordulhat.

Ha elfelejtette bevenni a Rivastigmine Teva-t

Ha elfelejtette bevenni a soron következő Rivastigmine Teva adagot, várja meg a következő bevétel szokásos időpontját és vegye be a soron következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Rivastigmine Teva is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehet, hogy Ön a kezelés kezdetekor és az adagok növelésekor gyakrabban tapasztalt mellékhatásokat. Általában ezek a mellékhatások nagy valószínűséggel fokozatosan megszűnnek, ahogyan szervezete alkalmazkodik a gyógyszerhez.

Az alábbi gyakoriság szerint fordulnak elő:

Az alábbi gyakoriság szerint fordulnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezik)

Gyakori (100 beteg közül 1-10 betegnél jelentkezik)

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 betegnél jelentkezik)

Ritka (10 000 beteg közül 1-10 betegnél jelentkezik)

Nagyon ritka (10 000 beteg közül kevesebb mint 1 betegnél jelentkezik)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori:

- Szédülés
- Étvágytalanság
- Gyomor problémák, mint hányinger, hányás, hasmenés

Gyakori:

- Szorongás
- Izzadás
- Fejfájás
- Gyomorfégés
- Testsúlycsökkenés
- Hasi fájdalom
- Nyugtalanág
- Gyengeség vagy levertség
- Általános rosszullét
- Remegés vagy zavartság.

Nem gyakori:

- Depresszió
- Alvászavar
- Ájulás vagy véletlen elesések
- Májműködés megváltozása.

Ritka:

- Mellkasi fájdalom
- Bőrkiütés, viszketés
- Görcsök (rángógörcsök)
- Gyomor- vagy vékonybél fekély.

Nagyon ritka:

- Magas vérnyomás
- Húgyúti fertőzés
- Érzékszervi zavarok (hallucináció)
- Szívritmuszavar, mint pl. túl gyors, illetve túl lassú szívverés
- Tápcsatorna eredetű vérzés (vér a székletben vagy a hányadékban)
- Hasnyálmirigy-gyulladás (súlyos fájdalom a has felső részén, gyakran hányingerrel vagy hányással kísérve)
- Parkinson-betegség jeleinek romlása vagy a Parkinson-betegség jeleihez hasonló jelek fellépése, mint pl. izommerevség, nehézség a mozdulatok kivitelezésében.

Nem ismert:

- Súlyos hányás, ami a nyelőcső (a szájüreg a gyomorral összekötő cső) repedéséhez vezethet
- Kiszáradás (túl nagy folyadékvesztés)
- Májproblémák (besárgult bőr, szemfehérje sárgasága, kórosan sötét vizelet vagy megmagyarázhatatlan hányinger, hányás, fáradtság és étvágytalanság)
- Agresszió, nyugtalanság érzés
- Rendszertelen szívverés.

A Parkinson-kórhoz társuló demenciában szenvedő betegek

Ezek a betegek bizonyos mellékhatásokat gyakrabban tapasztalnak. Még néhány további mellékhatást is észlelnek:

Nagyon gyakori:

- Remegés

Gyakori:

- Szorongás
- Nyugtalanság
- Lassú szívverés
- Alvászavar
- Fokozott nyálképződés és kiszáradás
- Szokatlanul lassú vagy akaratlan mozdulatok
- Parkinson-betegség tüneteinek jeleinek romlásáról romlása vagy a Parkinson-betegség tüneteinek jeleihez hasonló tünetek jelek fellépése, ról - mint pl. (izommerevség, nehézség a mozdulatok kivitelezésében) számoltak be a kezelték.

Nem gyakori:

- Szabálytalan szívverés és nehezen irányítható mozdulatok.

Egyéb mellékhatások a rivasztigmin transzdermális tapasz esetén, melyek a kemény kapszulánál is előfordulhatnak

Gyakori

- Láz
- Súlyos zavartság

Ha ilyen tünetek jelentkeznének, értesítse orvosát, mivel lehet, hogy orvosi segítségre van szüksége.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A RIVASTIGMINE TEVA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Rivastigmine Teva-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Rivastigmine Teva

A készítmény hatóanyaga a rivasztigmin.

Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula 1,5 mg rivasztigmint (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) tartalmaz.

Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula 3 mg rivasztigmint (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) tartalmaz.

Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula 4,5 mg rivasztigmint (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) tartalmaz.

Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula 6 mg rivasztigmint (rivasztigmin-hidrogén-tartarát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Kapszula tartalom – mikorkristályos cellulóz, hipromellóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, festék.

Kapszula héj – titán-dioxid (E171), zselatin és jelöléshez használt festék – Black S-117822/S-1-17823 (sellak bevonat 45%, fekete vas-oxid, N-butyl-alkohol, izopropil-alkohol, propilén-glikol és ammónium-hidroxid). A Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg és 6 mg kemény kapszula vörös vas-oxidot (E172) és sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen a Rivastigmine Teva készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Kemény kapszula

- Rivastigmine Teva 1,5 mg kemény kapszula: A kapszula fehér felső része „R” felirattal, fehér alsó része „1,5” felirattal van ellátva.
- Rivastigmine Teva 3 mg kemény kapszula: A kapszula hússzínű felső része „R” felirattal, hússzínű alsó része „3” felirattal van ellátva.
- Rivastigmine Teva 4,5 mg kemény kapszula: A kapszula narancssárga felső része „R” felirattal, narancssárga alsó része „4,5” felirattal van ellátva.

- Rivastigmine Teva 6 mg kemény kapszula: A kapszula narancssárga felső része „R” felirattal, hússzínű alsó része „6” felirattal van ellátva.

A Rivastigmine Teva kemény kapszulák 28 db, 56 db, illetve 112 db kapszulát tartalmazó buborékfóliában, 50 × 1 db kapszulát tartalmazó perforált buborékfóliában, valamint 250 db kapszulát tartalmazó tartályban kaphatók.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Magyarország

vagy:

Teva Gyógyszergyár Zrt.
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Magyarország

vagy:

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

vagy:

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

vagy:

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Franciaország

vagy:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.