

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivastigmine Teva 1,5 mg kietos kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg rivastigmino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietos kapsulės

Baltas kapsulės dangtelis su įspaustu užrašu „R“ ir baltas korpusas, kuriame įspausta „1,5“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.

Pacientų, sergančių idiopatine Parkinsono liga, lengvos ar vidutinio sunkumo demencijos simptominis gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali paskirti ir kontroliuoti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos ar su Parkinsono liga susijusios demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga diagnozuojama tik pagal nustatytus kriterijus. Pacientą gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra jį globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas.

Rivastigminas vartojamas du kartus per parą, ryte ir vakare, valgant. Nuryjama visa kapsulė.

#### Pradinė dozė:

1,5 mg du kartus per parą.

#### Dozės parinkimas

Pradinė dozė yra 1,5 mg du kartus per parą. Jei ši dozė gerai toleruojama, ne greičiau kaip po dviejų gydymo savaičių ji gali būti padidinta iki 3 mg du kartus per parą. Jei mažiausiai dvi savaites dozė gerai toleruojama, ji gali būti padidinama iki 4,5 mg ir iki 6 mg du kartus per parą.

Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ar sumažėjęs apetitas), kūno svorio mažėjimas ar ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas (pvz., tremoras) pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, gali susilpnėti praleidus vieną ar kelias vaisto dozes. Jei nepageidaujamos reakcijos neišnyksta, paros dozę laikinai reikia sumažinti iki ankstesniosios gerai toleruotos dozės arba galima nutraukti gydymą.

#### Palaikomoji dozė

Veiksminga vaisto dozė yra nuo 3 mg iki 6 mg du kartus per parą. Didžiausiam gydomajam poveikiui gauti turi būti skiriama palaikomoji, didžiausia geriausiai toleruojama, dozė. Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra po 6 mg du kartus per parą.

Palaikomasis gydymas tęsiamas tol, kol stebimas geras gydomasis efektas. Todėl rivastigmino klinikinę naudą reikia vertinti reguliariai, ypač pacientams, vartojantiems mažesnes kaip 3 mg vaisto dozes. Jeigu paciento demencijos simptomų dažnis tinkamai nesikeičia 3 mėnesius gydant

palaikomąja doze, gydymą reikia nutraukti. Susilpnėjus gydomajam efektui, vaisto taip pat nebevertoti.

Atsakas į gydymą rivastigminu yra individualus ir jį sunku iš anksto numatyti. Tačiau pacientams, sergantiems Parkinsono liga su nedidele demencija, buvo stebimas geresnis efektas. Taip pat geresnis poveikis pasireiškė pacientams, sergantiems Parkinsono liga su regos haliucinacijomis (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo efektas netirtas placebo kontroliuojamų tyrimų metu, trunkančių ilgiau kaip 6 mėnesius.

#### Gydymo atnaujinimas:

Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelias dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą. Paskui dozė titruojama taip kaip nurodyta aukščiau.

#### Inkstų ir kepenų nepakankamumas:

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, sergantys sunkiu kepenų nepakankamumu, tirti nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikai:

Rivastigmino vaikams vartoti nerekomenduojama.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karbamato dariniams arba bet kuriai preparato pagalbinei medžiagai;

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelioms dienoms, jį reikia atnaujinti, skiriant po 1,5 mg du kartus per parą, kad būtų mažesnė nepageidaujamų reakcijų (pvz., vėmimo) tikimybė.

Dozės titravimas: nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija ir haliucinacijos pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija, ir ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas, daugiausia tremoro, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija) stebėtos greitai padidinus dozę. Jos gali susilpnėti sumažinus dozę. Kitais atvejais rivastigmino vartojimą teko nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklausomai nuo vaisto dozės ypač jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaisto dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama efekto, galima skirti intraveninių skysčių infuzijų, mažinti vaisto dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

Pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, gali sumažėti kūno svoris. Cholinesterazės inhibitorių, taip pat ir rivastigmino, vartojimas buvo susijęs su šių pacientų kūno svorio mažėjimu. Todėl gydant reikia stebėti tokių pacientų kūno svorį.

Sunkaus vėmimo, susijusio su rivastigmino vartojimu, atveju būtina atitinkamai parinkti dozę, kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr.

4.8 skyrių). Tokie reiškiniai atsirado tik po dozės padidinimo arba vartojant dideles rivastigmino dozes.

Atidžiai turi būti stebimi pacientai, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių).

Rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją. Atsargiai rivastigminą skirti pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė.

Cholinesterazės inhibitorius bronchine astma arba obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Cholinomimetikai gali sukelti arba paūminti šlapimo takų obstrukciją ir traukulius. Šiomis ligomis linkusius sirgti pacientus rivastigminu rekomenduojama gydyti atsargiai.

Rivastigmino poveikis gydant sunkią Alzheimerio ligos ar su Parkinsono liga susijusią demenciją, kitas demencijos rūšis ir kitokios kilmės atminties sutrikimus (pvz., su amžiumi susilpnėjusi pažinimo funkcija), netirtas, todėl šiomis ligomis sergantiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

Rivastigminas, kaip ir kiti cholinomimetikai, gali paūminti ar sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, buvo stebėtas būklės pablogėjimas (įskaitant bradikineziją, diskineziją, eisenos sutrikimus) ir tremoro epizodų padažnėjimas arba pasunkėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriais atvejais dėl šių reiškinų gydymas rivastigminu turėjo būti nutrauktas (pvz., gydymo nutraukimai dėl tremoro, gydant rivastigminu – 1,7 % ir 0 %, gydant placebo). Rekomenduojama kliniškai stebėti šias nepageidaujamas reakcijas.

Atskiros pacientų grupės

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Vis dėlto Rivastigmine Teva galima skirti šiems pacientams, tačiau būtina atidžiai stebėti jų būklę.

Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidujamų reakcijų ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu, todėl anestetikus parinkti reikia atsargiai. Prireikus, galima apsvarstyti dozės sumažinimą arba laikiną gydymo nutraukimą.

Dėl farmakodinaminių savybių rivastigmino negalima skirti su kitomis cholinomimetinėmis medžiagomis. Jis taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų poveikį.

Tiriant sveikus savanorius, rivastigmino sąveikos su digoksinu, varfarinu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Rivastigminas neveikia varfarino sąlygoto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant rivastigminą kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Klinikinių duomenų apie rivastigmino vartojimą nėštumo metu nėra. Tiriant žiurkes ir triušius, vaisto poveikio vaisingumui ar embriogenezei nenustatyta, išskyrus toksiškas motinai vaisto dozes. Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaisto dozę, todėl gali daryti nedidelį arba vidutiniškai išreikštą poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Taigi, demencija sergančių pacientų, kurie vartoja rivastigminą, gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą (38 %) ir vėmimą (23 %), dažniausiai pasireiškiantys titruojant dozę. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad moterims dažniau negu vyrams būna nepageidujamų virškinimo trakto reakcijų ir jos dažniau netenka kūno svorio.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Alzheimerio demencija sergantiems ir rivastigminu gydomiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos 1 lentelėje yra išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klases ir poveikio dažnį. Poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai reti	Šlapimo takų infekcija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Apetito netekimas
Dažnis nežinomas	Dehidratacija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Ažitacija
Dažni	Sumišimas
Dažni	Nerimas
Nedažni	Nemiga
Nedažni	Depresija
Labai reti	Haliucinacijos
Dažnis nežinomas	Agresija, neramumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Somnolencija
Dažni	Tremoras
Nedažni	Alpimas
Reti	Traukuliai
Labai reti	Ekstrapiramidiniai simptomai (įskaitant Parkinsono ligos pablogėjimą)

<b>Širdies sutrikimai</b>	
Reti	Krūtinės angina
Labai reti	Širdies aritmija (pvz., bradikardija, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas ir tachikardija)
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai reti	Hipertenzija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Labai dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Reti	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos
Labai reti	Kraujavimas iš virškinimo trakto
Labai reti	Pankreatitas
Nežinomi	Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.4 skyrių).
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažni	Padidėję kepenų funkcijos rodikliai
Dažnis nežinomas	Hepatitas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
Reti	Bėrimas
Dažnis nežinomas	Niežulys
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir astenija
Dažni	Bendras negalavimas
Nedažni	Kritimas
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas

2 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios rivastigminu gydytiems pacientams, sirgusiems su Parkinsono liga susijusia demencija.

2 lentelė

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni	Apetito netekimas
Dažni	Dehidracija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nemiga
Dažni	Nerimas
Dažni	Neramumas
Dažnis nežinomas	Agresija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Tremoras
Dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Mieguistumas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Parkinsono ligos pablogėjimas
Dažni	Bradikinezija
Dažni	Diskinezija

Dažni	Distonija
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažni	Bradikardija
Nedažni	Prieširdžių virpėjimas
Nedažni	Atrioventrikulinė blokada
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Dažni	Padidėjusi seilių sekrecija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hepatitis
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Raumenų rigidiškumas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir silpnumas
Dažni	Eisenos sutrikimai

3 lentelėje nurodytas skaičius ir procentas pacientų, sergančių su Parkinsono liga susijusia demencija, kuriems buvo iš anksto nustatytų nepageidaujamų reiškinių, galinčių atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, kurie dalyvavo 24 savaičių trukmės rivastigmino klinikiniame tyrime.

3 lentelė

<b>Iš anksto nustatytas nepageidaujamas poveikis, kuris gali atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija</b>	<b>Rivastigminas n (%)</b>	<b>Placebas n (%)</b>
Bendras tirtų pacientų skaičius	362 (100)	179 (100)
Bendras pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamas poveikis, skaičius	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremoras	37 (10,2)	7 (3,9)
Pagrūvimas	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsono liga (pablogėjimas)	12 (3,3)	2 (1,1)
Seilių hipersekrecija	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmas	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Judėjimo sutrikimas	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)

Sutrikusi eisena	5 (1,4)	0
Raumenų rigidiškumas	1 (0,3)	0
Pusiausvyros sutrikimas	3 (0,8)	2 (1,1)
Raumenų sąstingis	3 (0,8)	0
Sustingimas	1 (0,3)	0
Motorinė disfunkcija	1 (0,3)	0

#### 4.9 Perdozavimas

##### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių rivastigmino, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau vartojo šį vaistą. Kitiems buvo tokių simptomų: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, hipertenzija ar haliucinacijos. Dėl vagotoninio cholinesterazės inhibitorių poveikio širdies ritmui gali būti bradikardija ir (arba) alpimas. Vienas pacientas, išgėręs 46 mg rivastigmino, buvo gydomas konservatyviai ir pasveiko per 24 valandas.

##### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama 24 valandas nevartoti rivastigmino. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių preparatų. Kitos šalutinės reakcijos prireikus gydomos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradinė 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, kuris pagerina cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleidamas skaidyti sveikų neuronų išskirto acetilcholino. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą, sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga ir Parkinsono liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikiniai, o tai laikinai inaktyvina fermentus. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaisto dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoroje per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų, kai nustatomas didžiausias jį slopinantis poveikis. Sergantiesiems Alzheimerio liga mažėjantis acetilcholinesterazės aktyvumas likvoroje priklauso nuo vaisto dozės - iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės.

Keturiolika Alzheimerio liga sergančių ir rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoroje buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

##### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas buvo nustatytas atliekant tris nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus. Pastarieji buvo atliekami periodiškai per 6 mėnesius trukusį gydymą. Tai buvo ADAS-Cog (pažinimo vertinimas vykdant užduotį), CIBIC-Plus (išsamus bendrasis vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir PDS (globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos - asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas).



Tirtų pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10-24.

Jungtiniai duomenys apie pacientus, kuriems gautas kliniškai reikšmingas atsakas, per dvejus laisvai pasirenkamų dozių tyrimus (iš trijų pagrindinių 26 savaičių daugiacentrių klinikinių pacientų, sergančių nesunkia ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, tyrimų) nurodyti 4 lentelėje. Pirmiausiai kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertintas, kai mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, pagerėjo CIBIC-Plus ir mažiausiai 10 % pagerėjo PDS.

Toje pačioje lentelėje papildomai pateikiamas ir vėlesnis (*post-hoc*) atsako apibūdinimas. Antrinio kliniškai reikšmingo pagerėjimo vertinimo kriterijai: ADAS-Cog pagerėjo 4 punktais, CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo. 6–12 mg vartojusiems pacientams, kuriems gautas klinikinis efektas, vidutinė paros dozė buvo 9,3 mg. Svarbu pažymėti, kad skalės, naudojamos Alzheimerio ligai vertinti, skiriasi, ir tiesioginiai rezultatai, gauti vartojant įvairius vaistus, nelyginami.

#### 4 lentelė

Klinikinio atsako nustatymas	Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%)			
	Ketinantis gydysis		Vartojo per paskutinį apžiūrą	
	Rivastigminas 6–12 mg N=473	Placebas N=472	Rivastigminas 6–12 mg N=379	Placebas N=444
ADAS-Cog: pagerėjo mažiausiai 4 punktais	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: pagerėjo	29***	18	32***	19
PDS: pagerėjo mažiausiai 10 %	26***	17	30***	18
Mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, o CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo	10*	6	12**	6

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

#### Klinikiniai demencijos, susijusios su Parkinsono liga, tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas gydant demenciją, susijusią su Parkinsono liga, buvo įrodytas 24 savaičių daugiacentrio, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto esminio tyrimo metu ir 24 savaičių atviros pratešimo fazės metu. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10–24. Veiksmingumas buvo nustatytas naudojant dvi nepriklausomas skales, pagal kurias buvo vertinama reguliariai per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, kaip parodyta 5 lentelėje žemiau: ADAS-Cog – pažinimo įvertinimas ir bendras įvertinimas ADCS-CGIC (*angl. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

#### 5 lentelė

Demencija, susijusi su Parkinsono liga	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADCS-CGIC Rivastigminas	ADCS-CGIC Placebas
ITT + RDO populiacija	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)

Pradinis lygmuo ± SN	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/d	n/d
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Taikyto gydymo skirtumas	2,88 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF populiacija</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Pradinis lygmuo ± SN	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/d	n/d
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Taikyto gydymo skirtumas	3,54 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

1 ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

2 Patogumui pateikti viduriniai rodmenys, kategorinė analizė atlikta naudojant van Elteren testą ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugražinti iškritusieji; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui

Nors gydymo efektas buvo įrodytas studijos, apimančios bendrą populiaciją, metu, duomenys rodo, kad geresnis gydymo efektas, susijęs su placebo, buvo stebimas pacientų, sergantiems su Parkinsono liga susijusia vidutine demencija, pogrupyje. Šiems pacientams su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis gydymo efektas (žr. 6 lentelę).

**6 lentelė**

Su Parkinsono liga susijusi demencija	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas
	<b>Pacientai su regos haliucinacijomis</b>		<b>Pacientai be regos haliucinacijų</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Pradinis lygmuo ± SN	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>1.0 ± 9.2</b>	-2.1 ± 8.3	<b>2.6 ± 7.6</b>	0.1 ± 6.9
Taikyto gydymo skirtumas	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientai su vidutinio sunkumo demencija (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientai su lengva demencija (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Pradinis lygmuo ± SN	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9

Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2.6 ± 9.4</b>	-1.8 ± 7.2	<b>1.9 ± 7.7</b>	- 0.2 ± 7.5
Taikyto gydymo skirtumas	4.73 <sup>1</sup>		2.14 <sup>1</sup>	
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.  
ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Rivastigminas absorbuojamas greitai ir visiškai. Didžiausia koncentracija kraujyje būna maždaug po 1 valandos. Dėl vaisto sąveikos su fermentu taikiniu rivastigmino biologinis prieinamumas padidėja apie 1,5 karto daugiau negu tikimasi padidinus dozę. Absolūtus biologinis prieinamumas po 3 mg vaisto dozės yra apie 36 % ± 13 %. Rivastigmino kapsules vartojant su maistu, absorbcija (tmax) pailgėja 90 min., Cmax sumažėja, o AUC padidėja apie 30 %.

### Pasiskirstymas

Prie baltymų rivastigmino jungiasi apie 40 %. Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8-2,7 l/kg.

### Metabolizmas

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 valandą), daugiausia jo metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki dekarbamilinto metabolito. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (<10 %). *In vitro* ir tiriant gyvūnus įrodyta, kad citochromo P450 izofermentai beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaisto dozę, rivastigmino klirensas buvo 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h.

### Išsiskyrimas

Nepakitusio rivastigmino šlapime nebūna, metabolitų išsiskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalinimo būdas. Paskyrus <sup>14</sup>C-rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistas (>90 %) pasišalina iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaisto dozės išsiskiria su išmatomis. Sergančiųjų Alzheimerio liga organizme rivastigmino ar jo dekarbamilinto metabolito nesikaupia.

### Senyvi asmenys

Nors senyvu savanorių organizme biologinis vaisto prieinamumas yra didesnis negu sveikų jaunų savanorių, tačiau tiriant 50–92 metų sergančius Alzheimerio liga pacientus, biologinio prieinamumo skirtumo nenustatyta.

### Kepenų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, rivastigmino Cmax buvo apie 60 % didesnis, o AUC beveik dvigubai didesnis lyginant su sveikų savanorių.

### Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, rivastigmino Cmax ir AUC buvo beveik dvigubai didesni negu sveikų savanorių, tačiau pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, Cmax ir AUC nepakito.

## 5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, pelėmis ir šunimis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, vaisto saugumo ribos žmonėms nenustatytos dėl eksperimentinių gyvūnų jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama  $10^4$  kartus didesnė dozė už didžiausią klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas.

Skiriant pelėms ir žiurkėms didžiausią gerai toleruojamą vaisto dozę, kancerogeniškumo nenustatyta, nors rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo mažesnė negu žmonėms. Rivastigmino ar jo metabolitų ekspozicija, normalizuota pagal kūno paviršiaus plotą, buvo beveik ekvivalentiška didžiausiai rekomenduojamai 12 mg per parą vaisto dozei žmogui, tačiau, lyginant su didžiausia vaisto doze žmonėms, gyvūnams skiriama dozė buvo 6 kartus didesnė.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į motinos pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, rivastigmino teratogeniškumo nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Hipromeliozė  
Koloidinis silicio dioksidas  
Magnio stearatas

#### Kapsulės korpusas

Titano dioksidas (E171)  
Želatina  
Rašalas įspaudams - Juodasis S-1-17822/S-1-17823:  
Šlako glazūra 45 %  
Juodasis geležies oksidas  
Amonio hidroksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

- DTPE tablečių talpyklė su polipropileno dangteliu ir su vidine pirmojo atidarymo kontrole. Kiekvienoje talpyklėje yra 250 kapsulių.
- 28, 56 arba 112 kapsulių skaidriose PVC/Al išspaudžiamose lizdinėse plokštelėse.
- 50x1 kapsulių perforuotose PVC/Al vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

17/04/2009

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivastigmine Teva 3 mg kietos kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 3 mg rivastigmino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietos kapsulės

Raudonas kapsulės dangtelis su įspaustu užrašu „R“ ir raudonas korpusas, kuriame įspausta „3“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.

Pacientų, sergančių idiopatine Parkinsono liga, lengvos ar vidutinio sunkumo demencijos simptominis gydymas.

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali paskirti ir kontroliuoti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos ar su Parkinsono liga susijusios demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga diagnozuojama tik pagal nustatytus kriterijus. Pacientą gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra jį globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas.

Rivastigminas vartojamas du kartus per parą, ryte ir vakare, valgant. Nuryjama visa kapsulė.

#### Pradinė dozė:

1,5 mg du kartus per parą.

#### Dozės parinkimas

Pradinė dozė yra 1,5 mg du kartus per parą. Jei ši dozė gerai toleruojama, ne greičiau kaip po dviejų gydymo savaičių ji gali būti padidinta iki 3 mg du kartus per parą. Jei mažiausiai dvi savaites dozė gerai toleruojama, ji gali būti padidinama iki 4,5 mg ir iki 6 mg du kartus per parą.

Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ar sumažėjęs apetitas), kūno svorio mažėjimas ar ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas (pvz., tremoras) pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, gali susilpnėti praleidus vieną ar kelias vaisto dozes. Jei nepageidaujamos reakcijos neišnyksta, paros dozę laikinai reikia sumažinti iki ankstesniosios gerai toleruotos dozės arba galima nutraukti gydymą.

#### Palaikomoji dozė

Veiksminga vaisto dozė yra nuo 3 mg iki 6 mg du kartus per parą. Didžiausiam gydomajam poveikiui gauti turi būti skiriama palaikomoji, didžiausia geriausiai toleruojama, dozė. Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra po 6 mg du kartus per parą.

Palaikomasis gydymas tęsiamas tol, kol stebimas geras gydomasis efektas. Todėl rivastigmino klinikinę naudą reikia vertinti reguliariai, ypač pacientams, vartojantiems mažesnes kaip 3 mg vaisto dozes. Jeigu paciento demencijos simptomų dažnis tinkamai nesikeičia 3 mėnesius gydant

palaikomąja doze, gydymą reikia nutraukti. Susilpnėjus gydomajam efektui, vaisto taip pat nebevertoti.

Atsakas į gydymą rivastigminu yra individualus ir jį sunku iš anksto numatyti. Tačiau pacientams, sergantiems Parkinsono liga su nedidele demencija, buvo stebimas geresnis efektas. Taip pat geresnis poveikis pasireiškė pacientams, sergantiems Parkinsono liga su regos haliucinacijomis (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo efektas netirtas placebo kontroliuojamų tyrimų metu, trunkančių ilgiau kaip 6 mėnesius.

#### Gydymo atnaujinimas:

Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelias dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą. Paskui dozė titruojama taip kaip nurodyta aukščiau.

#### Inkstų ir kepenų nepakankamumas:

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, sergantys sunkiu kepenų nepakankamumu, tirti nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikai:

Rivastigmino vaikams vartoti nerekomenduojama.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karbamato dariniais arba bet kuriai preparato pagalbinei medžiagai;

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelioms dienoms, jį reikia atnaujinti, skiriant po 1,5 mg du kartus per parą, kad būtų mažesnė nepageidaujamų reakcijų (pvz., vėmimo) tikimybė.

Dozės titravimas: nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija ir haliucinacijos pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija, ir ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas, daugiausia tremoro, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija) stebėtos greitai padidinus dozę. Jos gali susilpnėti sumažinus dozę. Kitais atvejais rivastigmino vartojimą teko nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklauso nuo vaisto dozės ypač jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaisto dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama efekto, galima skirti intraveninių skysčių infuzijų, mažinti vaisto dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

Pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, gali sumažėti kūno svoris. Cholinesterazės inhibitorių, taip pat ir rivastigmino, vartojimas buvo susijęs su šių pacientų kūno svorio mažėjimu. Todėl gydant reikia stebėti tokių pacientų kūno svorį.

Sunkaus vėmimo, susijusio su rivastigmino vartojimu, atveju būtina atitinkamai parinkti dozę, kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr.

4.8 skyrių). Tokie reiškiniai atsirado tik po dozės padidinimo arba vartojant dideles rivastigmino dozes.

Atidžiai turi būti stebimi pacientai, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių).

Rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją. Atsargiai rivastigminą skirti pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė.

Cholinesterazės inhibitorius bronchine astma arba obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Cholinomimetikai gali sukelti arba paūminti šlapimo takų obstrukciją ir traukulius. Šiomis ligomis linkusius sirgti pacientus rivastigminu rekomenduojama gydyti atsargiai.

Rivastigmino poveikis gydant sunkią Alzheimerio ligos ar su Parkinsono liga susijusią demenciją, kitas demencijos rūšis ir kitokios kilmės atminties sutrikimus (pvz., su amžiumi susilpnėjusi pažinimo funkcija), netirtas, todėl šiomis ligomis sergantiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

Rivastigminas, kaip ir kiti cholinomimetikai, gali paūminti ar sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, buvo stebėtas būklės pablogėjimas (įskaitant bradikineziją, diskineziją, eisenos sutrikimus) ir tremoro epizodų padažnėjimas arba pasunkėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriais atvejais dėl šių reiškinų gydymas rivastigminu turėjo būti nutrauktas (pvz., gydymo nutraukimai dėl tremoro, gydant rivastigminu – 1,7 % ir 0 %, gydant placebo). Rekomenduojama kliniškai stebėti šias nepageidaujamas reakcijas.

#### Atskiros pacientų grupės

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Vis dėlto [Rivastigmine Teva galima skirti](#) šiems pacientams, [tačiau būtina atidžiai stebėti jų būklę](#).

Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidujamų reakcijų ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu, todėl anestetikus parinkti reikia atsargiai. Prireikus, galima apsvarstyti dozės sumažinimą arba laikiną gydymo nutraukimą.

Dėl farmakodinaminių savybių rivastigmino negalima skirti su kitomis cholinomimetinėmis medžiagomis. Jis taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų poveikį.

Tiriant sveikus savanorius, rivastigmino sąveikos su digoksinu, varfarinu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Rivastigminas neveikia varfarino sąlygoto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant rivastigminą kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Klinikinių duomenų apie rivastigmino vartojimą nėštumo metu nėra. Tiriant žiurkes ir triušius, vaisto poveikio vaisingumui ar embriogenezei nenustatyta, išskyrus toksiškas motinai vaisto dozes.



Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaisto dozę, todėl gali daryti nedidelį arba vidutiniškai išreikštą poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Taigi, demencija sergančių pacientų, kurie vartoja rivastigminą, gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą (38 %) ir vėmimą (23 %), dažniausiai pasireiškiantys titruojant dozę. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad moterims dažniau negu vyrams būna nepageidajamų virškinimo trakto reakcijų ir jos dažniau netenka kūno svorio.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Alzheimerio demencija sergantiems ir rivastigminu gydomiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos 1 lentelėje yra išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klases ir poveikio dažnį. Poveikio dažnis apibūdinamas taip: labia dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai reti	Šlapimo takų infekcija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Apetito netekimas
Dažnis nežinomas	Dehidatacija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Ažitacija
Dažni	Sumišimas
Dažni	Nemiga
Nedažni	Nerimas
Nedažni	Depresija
Labai reti	Haliucinacijos
Dažnis nežinomas	Agresija, neramumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Somnolencija
Dažni	Tremoras
Nedažni	Alpimas
Reti	Traukuliai
Labai reti	Ekstrapiramidiniai simptomai (įskaitant Parkinsono ligos pablogėjimą)
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Reti	Krūtinės angina

Labai reti	Širdies aritmija (pvz., bradikardija, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas ir tachikardija)
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo sindromas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai reti	Hipertenzija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Labai dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Reti	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos
Labai reti	Kraujavimas iš virškinimo trakto
Labai reti	Pankreatitas
Nežinomi	Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.4 skyrių).
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažni	Padidėję kepenų funkcijos rodikliai
Dažnis nežinomas	Hepatitas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
Reti	Bėrimas
Dažnis nežinomas	Niežulys
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir astenija
Dažni	Bendras negalavimas
Nedažni	Kritimas
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas

2 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios rivastigminu gydytiems pacientams, sirgusiems su Parkinsono liga susijusia demencija.

2 lentelė

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni	Apetito netekimas
Dažni	Dehidracija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nemiga
Dažni	Nerimas
Dažni	Neramumas
Dažnis nežinomas	Agresija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Tremoras
Dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Mieguistumas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Parkinsono ligos pablogėjimas
Dažni	Bradikinezija
Dažni	Diskinezija
Dažni	Distonija
<b>Širdies sutrikimai</b>	

Dažni	Bradikardija
Nedažni	Prieširdžių virpėjimas
Nedažni	Atrioventrikulinė blokada
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Dažni	Padidėjusi seilių sekrecija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hepatitis
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Raumenų rigidiškumas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir silpnumas
Dažni	Eisenos sutrikimai

3 lentelėje nurodytas skaičius ir procentas pacientų, sergančių su Parkinsono liga susijusia demencija, kuriems buvo iš anksto nustatytų nepageidaujimų reiškinių, galinčių atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, kurie dalyvavo 24 savaičių trukmės rivastigmino klinikiniam tyrimui.

3 lentelė

<b>Iš anksto nustatytas nepageidaujamas poveikis, kuris gali atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija</b>	<b>Rivastigminas n (%)</b>	<b>Placebas n (%)</b>
Bendras tirtų pacientų skaičius	362 (100)	179 (100)
Bendras pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamas poveikis, skaičius	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremoras	37 (10,2)	7 (3,9)
Pargriuvimas	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsono liga (pablogėjimas)	12 (3,3)	2 (1,1)
Seilių hipersekrecija	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmas	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Judėjimo sutrikimas	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Sutrikusi eisena	5 (1,4)	0
Raumenų rigidiškumas	1 (0,3)	0

Pusiausvyros sutrikimas	3 (0,8)	2 (1,1)
Raumenų sąstingis	3 (0,8)	0
Sustingimas	1 (0,3)	0
Motorinė disfunkcija	1 (0,3)	0

#### 4.9 Perdozavimas

##### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių rivastigmino, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau vartojo šį vaistą. Kitiems buvo tokių simptomų: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, hipertenzija ar haliucinacijos. Dėl vagotoninio cholinesterazės inhibitorių poveikio širdies ritmui gali būti bradikardija ir (arba) alpimas. Vienas pacientas, išgėręs 46 mg rivastigmino, buvo gydomas konservatyviai ir pasveiko per 24 valandas.

##### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama 24 valandas nevartoti rivastigmino. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių preparatų. Kitos šalutinės reakcijos prireikus gydomos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradinė 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, kuris pagerina cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleidamas skaidyti sveikų neuronų išskirto acetilcholino. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą, sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga ir Parkinsono liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikiniai, o tai laikinai inaktyvina fermentus. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaisto dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoroje per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų, kai nustatomas didžiausias jį slopinantis poveikis. Sergantiesiems Alzheimerio liga mažėjantis acetilcholinesterazės aktyvumas likvoroje priklauso nuo vaisto dozės - iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės. Keturiolika Alzheimerio liga sergančių ir rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoroje buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

##### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas buvo nustatytas atliekant tris nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus. Pastarieji buvo atliekami periodiškai per 6 mėnesius trukusį gydymą. Tai buvo ADAS-Cog (pažinimo vertinimas vykdant užduotį), CIBIC-Plus (išsamus bendrasis vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir PDS (globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos - asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas).

Tirtų pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10-24.

Jungtiniai duomenys apie pacientus, kuriems gautas kliniškai reikšmingas atsakas, per dvejus laisvai pasirenkamų dozių tyrimus (iš trijų pagrindinių 26 savaičių daugiacentrių klinikinių pacientų, sergančiųjų nesunkia ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, tyrimų) nurodyti 4 lentelėje. Pirmiausiai kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertintas, kai mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, pagerėjo CIBIC-Plus ir mažiausiai 10 % pagerėjo PDS.

Toje pačioje lentelėje papildomai pateikiamas ir vėlesnis (*post-hoc*) atsako apibūdinimas. Antrinio kliniškai reikšmingo pagerėjimo vertinimo kriterijai: ADAS-Cog pagerėjo 4 punktais, CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo. 6–12 mg vartojusiems pacientams, kuriems gautas kliniškinis efektas, vidutinė paros dozė buvo 9,3 mg. Svarbu pažymėti, kad skalės, naudojamos Alzheimerio ligai vertinti, skiriasi, ir tiesioginiai rezultatai, gauti vartojant įvairius vaistus, nelyginami.

4 lentelė

Klinikinio atsako nustatymas	Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%)			
	Ketinantis gydytis		Vartojo per paskutinį apžiūrą	
	Rivastigminas 6–12 mg N=473	Placebas N=472	Rivastigminas 6–12 mg N=379	Placebas N=444
ADAS-Cog: pagerėjo mažiausiai 4 punktais	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: pagerėjo	29***	18	32***	19
PDS: pagerėjo mažiausiai 10 %	26***	17	30***	18
Mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, o CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo	10*	6	12**	6

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

#### Kliniškai demencijos, susijusios su Parkinsono liga, tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas gydant demenciją, susijusią su Parkinsono liga, buvo įrodytas 24 savaičių daugiacentrio, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto esminio tyrimo metu ir 24 savaičių atviros pratęsimo fazės metu. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10–24. Veiksmingumas buvo nustatytas naudojant dvi nepriklausomas skales, pagal kurias buvo vertinama reguliariai per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, kaip parodyta 5 lentelėje žemiau: ADAS-Cog – pažinimo įvertinimas ir bendras įvertinimas ADCS-CGIC (*angl. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

7 lentelė

Demencija, susijusi su Parkinsono liga	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADCS-CGIC Rivastigminas	ADCS-CGIC Placebas
ITT + RDO populiacija	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Pradinis lygmuo ±	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/d	n/d

SN				
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Taikyto gydymo skirtumas	2,88 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF populiacija</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Pradinis lygmuo ± SN	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/d	n/d
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Taikyto gydymo skirtumas	3,54 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

1 ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

2 Patogumui pateikti viduriniai rodmenys, kategorinė analizė atlikta naudojant van Elteren testą ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugražinti iškritusieji; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui

Nors gydymo efektas buvo įrodytas studijos, apimančios bendrą populiaciją, metu, duomenys rodo, kad geresnis gydymo efektas, susijęs su placebo, buvo stebimas pacientų, sergantiems su Parkinsono liga susijusia vidutine demencija, pogrupyje. Šiems pacientams su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis gydymo efektas (žr. 6 lentelę).

## 8 lentelė

Su Parkinsono liga susijusi demencija	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas
	<b>Pacientai su regos haliucinacijomis</b>		<b>Pacientai be regos haliucinacijų</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Pradinis lygmuo ± SN	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>1.0 ± 9.2</b>	-2.1 ± 8.3	<b>2.6 ± 7.6</b>	0.1 ± 6.9
Taikyto gydymo skirtumas	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientai su vidutinio sunkumo demencija (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientai su lengva demencija (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Pradinis lygmuo ± SN	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Pradinis				

pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2.6 ± 9.4</b>	-1.8 ± 7.2	<b>1.9 ± 7.7</b>	- 0.2 ± 7.5
Taikyto gydymo skirtumas	4.73 <sup>1</sup>		2.14 <sup>1</sup>	
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Rivastigminas absorbuojamas greitai ir visiškai. Didžiausia koncentracija kraujyje būna maždaug po 1 valandos. Dėl vaisto sąveikos su fermentu taikiniu rivastigmino biologinis prieinamumas padidėja apie 1,5 karto daugiau negu tikimasi padidinus dozę. Absolūtus biologinis prieinamumas po 3 mg vaisto dozės yra apie 36 % ± 13 %. Rivastigmino kapsules vartojant su maistu, absorbcija (tmax) pailgėja 90 min., Cmax sumažėja, o AUC padidėja apie 30 %.

### Pasiskirstymas

Prie baltymų rivastigmino jungiasi apie 40 %. Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8-2,7 l/kg.

### Metabolizmas

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 valandą), daugiausia jo metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki dekarbamilinto metabolito. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (<10 %). *In vitro* ir tiriant gyvūnus įrodyta, kad citochromo P450 izofermentai beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaisto dozę, rivastigmino klirensas buvo 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h.

### Išsiskyrimas

Nepakitusio rivastigmino šlapime nebūna, metabolitų išsiskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalinimo būdas. Paskyrus <sup>14</sup>C-rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistas (>90 %) pasišalina iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaisto dozės išsiskiria su išmatomis. Sergančiųjų Alzheimerio liga organizme rivastigmino ar jo dekarbamilinto metabolito nesikaupia.

### Senyvi asmenys

Nors senyvų savanorių organizme biologinis vaisto prieinamumas yra didesnis negu sveikų jaunų savanorių, tačiau tiriant 50–92 metų sergančius Alzheimerio liga pacientus, biologinio prieinamumo skirtumo nenustatyta.

### Kepenų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, rivastigmino Cmax buvo apie 60 % didesnis, o AUC beveik dvigubai didesnis lyginant su sveikų savanorių.

### Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, rivastigmino Cmax ir AUC buvo beveik dvigubai didesni negu sveikų savanorių, tačiau pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, Cmax ir AUC nepakito.

## 5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, pelėmis ir šunimis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, vaisto saugumo ribos žmonėms nenustatytos dėl eksperimentinių gyvūnų jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama  $10^4$  kartus didesnė dozė už didžiausią klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas.

Skiriant pelėms ir žiurkėms didžiausią gerai toleruojamą vaisto dozę, kancerogeniškumo nenustatyta, nors rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo mažesnė negu žmonėms. Rivastigmino ar jo metabolitų ekspozicija, normalizuota pagal kūno paviršiaus plotą, buvo beveik ekvivalentiška didžiausiai rekomenduojamai 12 mg per parą vaisto dozei žmogui, tačiau, lyginant su didžiausia vaisto doze žmonėms, gyvūnams skiriama dozė buvo 6 kartus didesnė.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į motinos pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, rivastigmino teratogeniškumo nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Hipromeliozė  
Koloidinis silicio dioksidas  
Magnio stearatas

#### Kapsulės korpusas

Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E 171)  
Želatina  
Rašalas išspaudams - Juodasis S-1-17822/S-1-17823:  
Šelako glazūra 45 %  
Juodasis geležies oksidas  
Amonio hidroksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.6 Pakuotė ir jos turinys**

- DTPE tablečių talpyklė su polipropileno dangteliu ir su vidine pirmojo atidarymo kontrole. Kiekvienoje talpyklėje yra 250 kapsulių.
- 28, 56 arba 112 kapsulių skaidriose PVC/Al išspaudžiamose lizdinėse plokštelėse.
- 50x1 kapsulių perforuotose PVC/Al vienadozėse lizdinėse plokštelėse.



Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

#### **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

#### **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

17/04/2009

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivastigmine Teva 4,5 mg kietos kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 4,5 mg rivastigmino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietos kapsulės

Oranžinės spalvos kapsulės dangtelis su įspaustu užrašu „R“ ir oranžinės spalvos korpusas, kuriame įspausta „4.5“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.  
Pacientų, sergančių idiopatine Parkinsono liga, lengvos ar vidutinio sunkumo demencijos simptominis gydymas.

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali paskirti ir kontroliuoti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos ar su Parkinsono liga susijusios demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga diagnozuojama tik pagal nustatytus kriterijus. Pacientą gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra jį globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas.

Rivastigminas vartojamas du kartus per parą, ryte ir vakare, valgant. Nuryjama visa kapsulė.

#### Pradinė dozė:

1,5 mg du kartus per parą.

#### Dozės parinkimas

Pradinė dozė yra 1,5 mg du kartus per parą. Jei ši dozė gerai toleruojama, ne greičiau kaip po dviejų gydymo savaičių ji gali būti padidinta iki 3 mg du kartus per parą. Jei mažiausiai dvi savaites dozė gerai toleruojama, ji gali būti padidinama iki 4,5 mg ir iki 6 mg du kartus per parą.

Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ar sumažėjęs apetitas), kūno svorio mažėjimas ar ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas (pvz., tremoras) pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, gali susilpnėti praleidus vieną ar kelias vaisto dozes. Jei nepageidaujamos reakcijos neišnyksta, paros dozę laikinai reikia sumažinti iki ankstesniosios gerai toleruotos dozės arba galima nutraukti gydymą.

#### Palaikomoji dozė

Veiksminga vaisto dozė yra nuo 3 mg iki 6 mg du kartus per parą. Didžiausiam gydomajam poveikiui gauti turi būti skiriama palaikomoji, didžiausia geriausiai toleruojama, dozė. Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra po 6 mg du kartus per parą.

Palaikomasis gydymas tęsiamas tol, kol stebimas geras gydomasis efektas. Todėl rivastigmino klinikinę naudą reikia vertinti reguliariai, ypač pacientams, vartojantiems mažesnes kaip 3 mg vaisto

dozes. Jeigu paciento demencijos simptomų dažnis tinkamai nesikeičia 3 mėnesius gydant palaikomąja doze, gydymą reikia nutraukti. Susilpnėjus gydomajam efektui, vaisto taip pat nebevertoti.

Atsakas į gydymą rivastigminu yra individualus ir jį sunku iš anksto numatyti. Tačiau pacientams, sergantiems Parkinsono liga su nedidele demencija, buvo stebimas geresnis efektas. Taip pat geresnis poveikis pasireiškė pacientams, sergantiems Parkinsono liga su regos haliucinacijomis (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo efektas netirtas placebo kontroliuojamų tyrimų metu, trunkančių ilgiau kaip 6 mėnesius.

#### Gydymo atnaujinimas:

Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelias dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą. Paskui dozė titruojama taip kaip nurodyta aukščiau.

#### Inkstų ir kepenų nepakankamumas:

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, sergantys sunkiu kepenų nepakankamumu, tirti nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikai:

Rivastigmino vaikams vartoti nerekomenduojama.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karbamato dariniams arba bet kuriai preparato pagalbinei medžiagai;

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelioms dienoms, jį reikia atnaujinti, skiriant po 1,5 mg du kartus per parą, kad būtų mažesnė nepageidaujamų reakcijų (pvz., vėmimo) tikimybė.

Dozės titravimas: nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija ir haliucinacijos pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija, ir ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas, daugiausia tremoro, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija) stebėtos greitai padidinus dozę. Jos gali susilpnėti sumažinus dozę. Kitais atvejais rivastigmino vartojimą teko nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklauso nuo vaisto dozės, ypač jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaisto dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama efekto, galima skirti intraveninių skysčių infuzijų, mažinti vaisto dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

Pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, gali sumažėti kūno svoris. Cholinesterazės inhibitorių, taip pat ir rivastigmino, vartojimas buvo susijęs su šių pacientų kūno svorio mažėjimu. Todėl gydant reikia stebėti tokių pacientų kūno svorį.

Sunkaus vėmimo, susijusio su rivastigmino vartojimu, atveju būtina atitinkamai parinkti dozę, kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr.

4.8 skyrių). Tokie reiškiniai atsirado tik po dozės padidinimo arba vartojant dideles rivastigmino dozes.

Atidžiai turi būti stebimi pacientai, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių).

Rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją. Atsargiai rivastigminą skirti pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė.

Cholinesterazės inhibitorius bronchine astma arba obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Cholinomimetikai gali sukelti arba paūminti šlapimo takų obstrukciją ir traukulius. Šiomis ligomis linkusius sirgti pacientus rivastigminu rekomenduojama gydyti atsargiai.

Rivastigmino poveikis gydant sunkią Alzheimerio ligos ar su Parkinsono liga susijusią demenciją, kitas demencijos rūšis ir kitokios kilmės atminties sutrikimus (pvz., su amžiumi susilpnėjusi pažinimo funkcija), netirtas, todėl šiomis ligomis sergantiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

Rivastigminas, kaip ir kiti cholinomimetikai, gali paūminti ar sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, buvo stebėtas būklės pablogėjimas (įskaitant bradikineziją, diskineziją, eisenos sutrikimus) ir tremoro epizodų padažnėjimas arba pasunkėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriais atvejais dėl šių reiškinų gydymas rivastigminu turėjo būti nutrauktas (pvz., gydymo nutraukimai dėl tremoro, gydant rivastigminu – 1,7 % ir 0 %, gydant placebo). Rekomenduojama kliniškai stebėti šias nepageidaujamas reakcijas.

#### Atskiros pacientų grupės

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Vis dėlto [Rivastigmine Teva galima skirti](#) šiems pacientams, [tačiau būtina atidžiai stebėti jų būklę](#).

Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidujamų reakcijų ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu, todėl anestetikus parinkti reikia atsargiai. Prireikus, galima apsvarstyti dozės sumažinimą arba laikiną gydymo nutraukimą.

Dėl farmakodinaminių savybių rivastigmino negalima skirti su kitomis cholinomimetinėmis medžiagomis. Jis taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų poveikį.

Tiriant sveikus savanorius, rivastigmino sąveikos su digoksinu, varfarinu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Rivastigminas neveikia varfarino sąlygoto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant rivastigminą kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Klinikinių duomenų apie rivastigmino vartojimą nėštumo metu nėra. Tiriant žiurkes ir triušius, vaisto poveikio vaisingumui ar embriogenezei nenustatyta, išskyrus toksiškas motinai vaisto dozes.

Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaisto dozę, todėl gali daryti nedidelį arba vidutiniškai išreikštą poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Taigi, demencija sergančių pacientų, kurie vartoja rivastigminą, gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą (38 %) ir vėmimą (23 %), dažniausiai pasireiškiantys titruojant dozę. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad moterims dažniau negu vyrams būna nepageidajamų virškinimo trakto reakcijų ir jos dažniau netenka kūno svorio.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Alzheimerio demencija sergantiems ir rivastigminu gydomiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos 1 lentelėje yra išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klases ir poveikio dažnį. Poveikio dažnis apibūdinamas taip: labia dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai reti	Šlapimo takų infekcija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Apetito netekimas
Dažnis nežinomas	Dehidratacija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Ažitacija
Dažni	Sumišimas
Dažni	Nerimas
Nedažni	Nemiga
Nedažni	Depresija
Labai reti	Haliucinacijos
Dažnis nežinomas	Agresija, neramumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Somnolencija
Dažni	Tremoras
Nedažni	Alpimas
Reti	Traukuliai
Labai reti	Ekstrapiramidiniai simptomai (įskaitant Parkinsono ligos pablogėjimą)
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Reti	Krūtinės angina

Labai reti	Širdies aritmija (pvz., bradikardija, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas ir tachikardija)
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai reti	Hipertenzija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Labai dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Reti	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos
Labai reti	Kraujavimas iš virškinimo trakto
Labai reti	Pankreatitas
Nežinomi	Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.4 skyrių).
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažni	Padidėję kepenų funkcijos rodikliai
Dažnis nežinomas	Hepatitas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
Reti	Bėrimas
Dažnis nežinomas	Niežulys
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir astenija
Dažni	Bendras negalavimas
Nedažni	Kritimas
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas

2 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios rivastigminu gydytiems pacientams, sirgusiems su Parkinsono liga susijusia demencija.

2 lentelė

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni	Apetito netekimas
Dažni	Dehidracija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nemiga
Dažni	Nerimas
Dažni	Neramumas
Dažnis nežinomas	Agresija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Tremoras
Dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Mieguistumas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Parkinsono ligos pablogėjimas
Dažni	Bradikinezija
Dažni	Diskinezija
Dažni	Distonija
<b>Širdies sutrikimai</b>	

Dažni	Bradikardija
Nedažni	Prieširdžių virpėjimas
Nedažni	Atrioventrikulinė blokada
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Dažni	Padidėjusi seilių sekrecija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hepatitis
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Raumenų rigidiškumas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir silpnumas
Dažni	Eisenos sutrikimai

3 lentelėje nurodytas skaičius ir procentas pacientų, sergančių su Parkinsono liga susijusia demencija, kuriems buvo iš anksto nustatytų nepageidaujimų reiškinių, galinčių atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, kurie dalyvavo 24 savaičių trukmės rivastigmino klinikiniam tyrimui.

3 lentelė

<b>Iš anksto nustatytas nepageidaujamas poveikis, kuris gali atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija</b>	<b>Rivastigminas n (%)</b>	<b>Placebas n (%)</b>
Bendras tirtų pacientų skaičius	362 (100)	179 (100)
Bendras pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamas poveikis, skaičius	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremoras	37 (10,2)	7 (3,9)
Pargriuvimas	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsono liga (pablogėjimas)	12 (3,3)	2 (1,1)
Seilių hipersekrecija	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmas	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Judėjimo sutrikimas	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Sutrikusi eisena	5 (1,4)	0
Raumenų rigidiškumas	1 (0,3)	0

Pusiausvyros sutrikimas	3 (0,8)	2 (1,1)
Raumenų sąstingis	3 (0,8)	0
Sustingimas	1 (0,3)	0
Motorinė disfunkcija	1 (0,3)	0

#### 4.9 Perdozavimas

##### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių rivastigmino, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau vartojo šį vaistą. Kitiems buvo tokių simptomų: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, hipertenzija ar haliucinacijos. Dėl vagotoninio cholinesterazės inhibitorių poveikio širdies ritmui gali būti bradikardija ir (arba) alpimas. Vienas pacientas, išgėręs 46 mg rivastigmino, buvo gydomas konservatyviai ir pasveiko per 24 valandas.

##### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama 24 valandas nevartoti rivastigmino. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių preparatų. Kitos šalutinės reakcijos prireikus gydomos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradinė 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, kuris pagerina cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleidamas skaidyti sveikų neuronų išskirto acetilcholino. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą, sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga ir Parkinsono liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikiniai, o tai laikinai inaktyvina fermentus. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaisto dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoroje per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų, kai nustatomas didžiausias jį slopinantis poveikis. Sergantiesiems Alzheimerio liga mažėjantis acetilcholinesterazės aktyvumas likvoroje priklauso nuo vaisto dozės - iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės. Keturiolika Alzheimerio liga sergančių ir rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoroje buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

##### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas buvo nustatytas atliekant tris nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus. Pastarieji buvo atliekami periodiškai per 6 mėnesius trukusį gydymą. Tai buvo ADAS-Cog (pažinimo vertinimas vykdant užduotį), CIBIC-Plus (išsamus bendrasis vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir PDS (globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos - asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas).

Tirtų pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10-24.



Jungtiniai duomenys apie pacientus, kuriems gautas kliniškai reikšmingas atsakas, per dvejus laisvai pasirenkamų dozių tyrimus (iš trijų pagrindinių 26 savaičių daugiacentrių klinikinių pacientų, sergančių nesunkia ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, tyrimų) nurodyti 4 lentelėje. Pirmiausiai kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertintas, kai mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADASCog, pagerėjo CIBIC-Plus ir mažiausiai 10 % pagerėjo PDS.

Toje pačioje lentelėje papildomai pateikiamas ir vėlesnis (*post-hoc*) atsako apibūdinimas. Antrinio kliniškai reikšmingo pagerėjimo vertinimo kriterijai: ADAS-Cog pagerėjo 4 punktais, CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo. 6–12 mg vartojusiems pacientams, kuriems gautas klinikinis efektas, vidutinė paros dozė buvo 9,3 mg. Svarbu pažymėti, kad skalės, naudojamos Alzheimerio ligai vertinti, skiriasi, ir tiesioginiai rezultatai, gauti vartojant įvairius vaistus, nelyginami.

#### 4 lentelė

Klinikinio atsako nustatymas	Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%)			
	Ketinantys gydytis		Vartojo per paskutinįją apžiūrą	
	Rivastigminas 6–12 mg N=473	Placebas N=472	Rivastigminas 6–12 mg N=379	Placebas N=444
ADAS-Cog: pagerėjo mažiausiai 4 punktais	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: pagerėjo	29***	18	32***	19
PDS: pagerėjo mažiausiai 10 %	26***	17	30***	18
Mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, o CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo	10*	6	12**	6

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

#### Klinikiniai demencijos, susijusios su Parkinsono liga, tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas gydant demenciją, susijusią su Parkinsono liga, buvo įrodytas 24 savaičių daugiacentrijo, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto esminio tyrimo metu ir 24 savaičių atviros pratęsimo fazės metu. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10–24. Veiksmingumas buvo nustatytas naudojant dvi nepriklausomas skales, pagal kurias buvo vertinama reguliariai per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, kaip parodyta 5 lentelėje žemiau: ADAS-Cog – pažinimo įvertinimas ir bendras įvertinimas ADCS-CGIC (*angl. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

#### 9 lentelė

Demencija, susijusi su Parkinsono liga	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADCS-CGIC Rivastigminas	ADCS-CGIC Placebas
ITT + RDO populiacija	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Pradinis lygmuo ± SN	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/d	n/d
Pradinis	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5

pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN				
Taikyto gydymo skirtumas	2,88 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF populiacija</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Pradinis lygmuo ± SN	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/d	n/d
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Taikyto gydymo skirtumas	3,54 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

1 ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

2 Patogumui pateikti viduriniai rodmenys, kategorinė analizė atlikta naudojant van Elteren testą ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugražinti iškritusieji; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui

Nors gydymo efektas buvo įrodytas studijos, apimančios bendrą populiaciją, metu, duomenys rodo, kad geresnis gydymo efektas, susijęs su placebo, buvo stebimas pacientų, sergantiems su Parkinsono liga susijusia vidutine demencija, pogrupyje. Šiems pacientams su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis gydymo efektas (žr. 6 lentelę).

## 10 lentelė

Su Parkinsono liga susijusi demencija	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas
	<b>Pacientai su regos haliucinacijomis</b>		<b>Pacientai be regos haliucinacijų</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Pradinis lygmuo ± SN	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>1.0 ± 9.2</b>	-2.1 ± 8.3	<b>2.6 ± 7.6</b>	0.1 ± 6.9
Taikyto gydymo skirtumas	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientai su vidutinio sunkumo demencija (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientai su lengva demencija (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Pradinis lygmuo ± SN	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2.6 ± 9.4</b>	-1.8 ± 7.2	<b>1.9 ± 7.7</b>	-0.2 ± 7.5

Taikyto gydymo skirtumas	4.73 <sup>1</sup>	2.14 <sup>1</sup>
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>	0.010 <sup>1</sup>

1 ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Rivastigminas absorbuojamas greitai ir visiškai. Didžiausia koncentracija kraujyje būna maždaug po 1 valandos. Dėl vaisto sąveikos su fermentu taikiniu rivastigmino biologinis prieinamumas padidėja apie 1,5 karto daugiau negu tikimasi padidinus dozę. Absoliutus biologinis prieinamumas po 3 mg vaisto dozės yra apie 36 % ± 13 %. Rivastigmino kapsules vartojant su maistu, absorbcija (t<sub>max</sub>) pailgeja 90 min., C<sub>max</sub> sumažėja, o AUC padidėja apie 30 %.

### Pasiskirstymas

Prie baltymų rivastigmino jungiasi apie 40 %. Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8-2,7 l/kg.

### Metabolizmas

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 valandą), daugiausia jo metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki dekarbamilinto metabolito. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (<10 %). *In vitro* ir tiriant gyvūnus įrodyta, kad citochromo P450 izofermentai beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaisto dozę, rivastigmino klirensas buvo 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h.

### Išsiskyrimas

Nepakitusio rivastigmino šlapime nebūna, metabolitų išsiskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalinimo būdas. Paskyrus <sup>14</sup>C-rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistas (>90 %) pasišalina iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaisto dozės išsiskiria su išmatomis. Sergančiųjų Alzheimerio liga organizme rivastigmino ar jo dekarbamilinto metabolito nesikaupia.

### Senyvi asmenys

Nors senyvų savanorių organizme biologinis vaisto prieinamumas yra didesnis negu sveikų jaunų savanorių, tačiau tiriant 50–92 metų sergančius Alzheimerio liga pacientus, biologinio prieinamumo skirtumo nenustatyta.

### Kepenų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, rivastigmino C<sub>max</sub> buvo apie 60 % didesnis, o AUC beveik dvigubai didesnis lyginant su sveikų savanorių.

### Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, rivastigmino C<sub>max</sub> ir AUC buvo beveik dvigubai didesni negu sveikų savanorių, tačiau pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, C<sub>max</sub> ir AUC nepakito.

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, pelėmis ir šunimis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, vaisto saugumo ribos žmonėms nenustatytos dėl eksperimentinių gyvūnų jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama  $10^4$  kartus didesnė dozė už didžiausią klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas.

Skiriant pelėms ir žiurkėms didžiausią gerai toleruojamą vaisto dozę, kancerogeniškumo nenustatyta, nors rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo mažesnė negu žmonėms. Rivastigmino ar jo metabolitų ekspozicija, normalizuota pagal kūno paviršiaus plotą, buvo beveik ekvivalentiška didžiausiai rekomenduojamai 12 mg per parą vaisto dozei žmogui, tačiau, lyginant su didžiausia vaisto doze žmonėms, gyvūnams skiriama dozė buvo 6 kartus didesnė.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į motinos pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, rivastigmino teratogeniškumo nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Hipromeliozė  
Koloidinis silicio dioksidas  
Magnio stearatas

#### Kapsulės korpusas

Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E171)  
Želatina  
Rašalas įspaudams Juodasis S-1-17822/S-1-17823  
Šelako glazūra 45 %  
Juodasis geležies oksidas  
Amonio hidroksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.7 Pakuotė ir jos turinys**

- DTPE tablečių talpyklė su polipropileno dangteliu ir su vidine pirmojo atidarymo kontrole. Kiekvienoje talpyklėje yra 250 kapsulių.
- 28, 56 arba 112 kapsulių skaidriose PVC/Al išspaudžiamose lizdinėse plokštelėse
- 50x1 kapsulių perforuotose PVC/Al vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

**7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

**8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

17/04/2009

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivastigmine Teva 6 mg kietos kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 6 mg rivastigmino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietos kapsulės

Oranžinės spalvos kapsulės dangtelis su įspaustu užrašu „R“ ir raudonas korpusas, kuriame įspausta „6“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.  
Pacientų, sergančių idiopatine Parkinsono liga, lengvos ar vidutinio sunkumo demencijos simptominis gydymas.

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali paskirti ir kontroliuoti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos ar su Parkinsono liga susijusios demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga diagnozuojama tik pagal nustatytus kriterijus. Pacientą gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra jį globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas.

Rivastigminas vartojamas du kartus per parą, ryte ir vakare, valgant. Nuryjama visa kapsulė.

#### Pradinė dozė:

1,5 mg du kartus per parą.

#### Dozės parinkimas

Pradinė dozė yra 1,5 mg du kartus per parą. Jei ši dozė gerai toleruojama, ne greičiau kaip po dviejų gydymo savaičių ji gali būti padidinta iki 3 g du kartus per parą. Jei mažiausiai dvi savaites dozė gerai toleruojama, ji gali būti padidinama iki 4,5 mg ir iki 6 mg du kartus per parą.

Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ar sumažėjęs apetitas), kūno svorio mažėjimas ar ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas (pvz., tremoras) pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, gali susilpnėti praleidus vieną ar kelias vaisto dozes. Jei nepageidaujamos reakcijos neišnyksta, paros dozę laikinai reikia sumažinti iki ankstesniosios gerai toleruotos dozės arba galima nutraukti gydymą.

#### Palaikomoji dozė

Veiksminga vaisto dozė yra nuo 3 mg iki 6 mg du kartus per parą. Didžiausiam gydomajam poveikiui gauti turi būti skiriama palaikomoji, didžiausia geriausiai toleruojama, dozė. Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra po 6 mg du kartus per parą.

Palaikomasis gydymas tęsiamas tol, kol stebimas geras gydomasis efektas. Todėl rivastigmino klinikinę naudą reikia vertinti reguliariai, ypač pacientams, vartojantiems mažesnes kaip 3 mg vaisto

dozes. Jeigu paciento demencijos simptomų dažnis tinkamai nesikeičia 3 mėnesius gydant palaikomąja doze, gydymą reikia nutraukti. Susilpnėjus gydomajam efektui, vaisto taip pat nebevertoti.

Atsakas į gydymą rivastigminu yra individualus ir jį sunku iš anksto numatyti. Tačiau pacientams, sergantiems Parkinsono liga su nedidele demencija, buvo stebimas geresnis efektas. Taip pat geresnis poveikis pasireiškė pacientams, sergantiems Parkinsono liga su regos haliucinacijomis (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo efektas netirtas placebo kontroliuojamų tyrimų metu, trunkančių ilgiau kaip 6 mėnesius.

#### Gydymo atnaujinimas:

Jeigu gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelias dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą. Paskui dozė titruojama taip kaip nurodyta aukščiau.

#### Inkstų ir kepenų nepakankamumas:

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaisto ekspozicija, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaisto toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, sergantys sunkiu kepenų nepakankamumu, tirti nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikai:

Rivastigmino vaikams vartoti nerekomenduojama.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karbamato dariniais arba bet kuriai preparato pagalbinei medžiagai;

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip kelioms dienoms, jį reikia atnaujinti, skiriant po 1,5 mg du kartus per parą, kad būtų mažesnė nepageidaujamų reakcijų (pvz., vėmimo) tikimybė.

Dozės titravimas: nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija ir haliucinacijos pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija, ir ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas, daugiausia tremoro, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija) stebėtos greitai padidinus dozę. Jos gali susilpnėti sumažinus dozę. Kitais atvejais rivastigmino vartojimą teko nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklauso nuo vaisto dozės, ypač jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaisto dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama efekto, galima skirti intraveninių skysčių infuzijų, mažinti vaisto dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

Pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, gali sumažėti kūno svoris. Cholinesterazės inhibitorių, taip pat ir rivastigmino, vartojimas buvo susijęs su šių pacientų kūno svorio mažėjimu. Todėl gydant reikia stebėti tokių pacientų kūno svorį.

Sunkaus vėmimo, susijusio su rivastigmino vartojimu, atveju būtina atitinkamai parinkti dozę, kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr.

4.8 skyrių). Tokie reiškiniai atsirado tik po dozės padidinimo arba vartojant dideles rivastigmino dozes.

Atidžiai turi būti stebimi pacientai, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių).

Rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją. Atsargiai rivastigminą skirti pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė.

Cholinesterazės inhibitorius bronchine astma arba obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Cholinomimetikai gali sukelti arba paūminti šlapimo takų obstrukciją ir traukulius. Šiomis ligomis linkusius sirgti pacientus rivastigminu rekomenduojama gydyti atsargiai.

Rivastigmino poveikis gydant sunkią Alzheimerio ligos ar su Parkinsono liga susijusią demenciją, kitas demencijos rūšis ir kitokios kilmės atminties sutrikimus (pvz., su amžiumi susilpnėjusi pažinimo funkcija), netirtas, todėl šiomis ligomis sergantiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

Rivastigminas, kaip ir kiti cholinomimetikai, gali paūminti ar sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, buvo stebėtas būklės pablogėjimas (įskaitant bradikineziją, diskineziją, eisenos sutrikimus) ir tremoro epizodų padažnėjimas arba pasunkėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriais atvejais dėl šių reiškinų gydymas rivastigminu turėjo būti nutrauktas (pvz., gydymo nutraukimai dėl tremoro, gydant rivastigminu – 1,7 % ir 0 %, gydant placebo). Rekomenduojama kliniškai stebėti šias nepageidaujamas reakcijas.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu, todėl anestetikus parinkti reikia atsargiai. Prireikus, galima apsvarstyti dozės sumažinimą arba laikiną gydymo nutraukimą.

Dėl farmakodinamių savybių rivastigmino negalima skirti su kitomis cholinomimetinėmis medžiagomis. Jis taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų poveikį.

Tiriant sveikus savanorius, rivastigmino sąveikos su digoksinu, varfarinu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Rivastigminas neveikia varfarino sąlygoto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant rivastigminą kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### [Atskiros pacientų grupės](#)

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujama reakcija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Vis dėlto **Rivastigmine Teva galima skirti** šiems pacientams, **tačiau būtina atidžiai stebėti jų būklę.**

Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidaujama reakcija ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Klinikinių duomenų apie rivastigmino vartojimą nėštumo metu nėra. Tiriant žiurkes ir triušius, vaisto poveikio vaisingumui ar embriogenezei nenustatyta, išskyrus toksiškas motinai vaisto dozes.



Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaisto dozę, todėl gali daryti nedidelį arba vidutiniškai išreikštą poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Taigi, demencija sergančių pacientų, kurie vartoja rivastigminą, gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą (38 %) ir vėmimą (23 %), dažniausiai pasireiškiantys titruojant dozę. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad moterims dažniau negu vyrams būna nepageidajamų virškinimo trakto reakcijų ir jos dažniau netenka kūno svorio.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Alzheimerio demencija sergantiems ir rivastigminu gydomiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos 1 lentelėje yra išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klases ir poveikio dažnį. Poveikio dažnis apibūdinamas taip: labia dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai reti	Šlapimo takų infekcija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Apetito netekimas
Dažnis nežinomas	Dehidratacija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Ažitacija
Dažni	Sumišimas
Dažnis	Nerimas
Nedažni	Nemiga
Nedažni	Depresija
Labai reti	Haliucinacijos
Dažnis nežinomas	Agresija, neramumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Somnolencija
Dažni	Tremoras
Nedažni	Alpimas
Reti	Traukuliai
Labai reti	Ekstrapiramidiniai simptomai (įskaitant Parkinsono ligos pablogėjimą)
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Reti	Krūtinės angina

Labai reti	Širdies aritmija (pvz., bradikardija, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas ir tachikardija)
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai reti	Hipertenzija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Labai dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Reti	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos
Labai reti	Kraujavimas iš virškinimo trakto
Labai reti	Pankreatitas
Nežinomi	Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.4 skyrių).
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažni	Padidėję kepenų funkcijos rodikliai
Dažnis nežinomas	Hepatitas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
Reti	Bėrimas
Dažnis nežinomas	Niežulys
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir astenija
Dažni	Bendras negalavimas
Nedažni	Kritimas
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas

2 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios rivastigminu gydytiems pacientams, sirgusiems su Parkinsono liga susijusia demencija.

2 lentelė

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni	Apetito netekimas
Dažni	Dehidracija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nemiga
Dažni	Nerimas
Dažni	Neramumas
Dažnis nežinomas	Agresija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Tremoras
Dažni	Galvos svaigimas
Dažni	Mieguistumas
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Parkinsono ligos pablogėjimas
Dažni	Bradikinezija
Dažni	Diskinezija
Dažni	Distonija
<b>Širdies sutrikimai</b>	

Dažni	Bradikardija
Nedažni	Prieširdžių virpėjimas
Nedažni	Atrioventrikulinė blokada
Dažnis nežinomas	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas
Labai dažni	Vėmimas
Dažni	Viduriavimas
Dažni	Pilvo skausmas ir dispepsija
Dažni	Padidėjusi seilių sekrecija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažnis nežinomas	Hepatitis
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjęs prakaitavimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Raumenų rigidiškumas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis ir silpnumas
Dažni	Eisenos sutrikimai

3 lentelėje nurodytas skaičius ir procentas pacientų, sergančių su Parkinsono liga susijusia demencija, kuriems buvo iš anksto nustatytų nepageidaujamų reiškinių, galinčių atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, kurie dalyvavo 24 savaičių trukmės rivastigmino klinikiniam tyrimui.

3 lentelė

<b>Iš anksto nustatytas nepageidaujamas poveikis, kuris gali atspindėti parkinsonizmo simptomų pablogėjimą, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija</b>	<b>Rivastigminas n (%)</b>	<b>Placebas n (%)</b>
Bendras tirtų pacientų skaičius	362 (100)	179 (100)
Bendras pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamas poveikis, skaičius	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremoras	37 (10,2)	7 (3,9)
Pargriuvimas	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsono liga (pablogėjimas)	12 (3,3)	2 (1,1)
Seilių hipersekrecija	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmas	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Judėjimo sutrikimas	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Sutrikusi eisena	5 (1,4)	0
Raumenų rigidiškumas	1 (0,3)	0

Pusiausvyros sutrikimas	3 (0,8)	2 (1,1)
Raumenų sąstingis	3 (0,8)	0
Sustingimas	1 (0,3)	0
Motorinė disfunkcija	1 (0,3)	0

#### 4.9 Perdozavimas

##### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių rivastigmino, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau vartojo šį vaistą. Kitiems buvo tokių simptomų: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, hipertenzija ar haliucinacijos. Dėl vagotoninio cholinesterazės inhibitorių poveikio širdies ritmui gali būti bradikardija ir (arba) alpimas. Vienas pacientas, išgėręs 46 mg rivastigmino, buvo gydomas konservatyviai ir pasveiko per 24 valandas.

##### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama 24 valandas nevartoti rivastigmino. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių preparatų. Kitos šalutinės reakcijos prireikus gydomos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradinė 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, kuris pagerina cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleidamas skaidyti sveikų neuronų išskirto acetilcholino. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą, sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga ir Parkinsono liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikiniai, o tai laikinai inaktyvina fermentus. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaisto dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoroje per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų, kai nustatomas didžiausias jį slopinantis poveikis. Sergantiesiems Alzheimerio liga mažėjantis acetilcholinesterazės aktyvumas likvoroje priklauso nuo vaisto dozės - iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės. Keturiolika Alzheimerio liga sergančių ir rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoroje buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

##### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas buvo nustatytas atliekant tris nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus. Pastarieji buvo atliekami periodiškai per 6 mėnesius trukusį gydymą. Tai buvo ADAS-Cog (pažinimo vertinimas vykdant užduotį), CIBIC-Plus (išsamus bendrasis vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir PDS (globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos - asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas).

Tirtų pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10-24.

Jungtiniai duomenys apie pacientus, kuriems gautas kliniškai reikšmingas atsakas, per dvejus laisvai pasirenkamų dozių tyrimus (iš trijų pagrindinių 26 savaičių daugiacentrių klinikinių pacientų, sergančių nesunkia ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, tyrimų) nurodyti 4 lentelėje. Pirmiausiai kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertintas, kai mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, pagerėjo CIBIC-Plus ir mažiausiai 10 % pagerėjo PDS.

Toje pačioje lentelėje papildomai pateikiamas ir vėlesnis (*post-hoc*) atsako apibūdinimas. Antrinio kliniškai reikšmingo pagerėjimo vertinimo kriterijai: ADAS-Cog pagerėjo 4 punktais, CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo. 6–12 mg vartojusiems pacientams, kuriems gautas klinikinis efektas, vidutinė paros dozė buvo 9,3 mg. Svarbu pažymėti, kad skalės, naudojamos Alzheimerio ligai vertinti, skiriasi, ir tiesioginiai rezultatai, gauti vartojant įvairius vaistus, nelyginami.

4 lentelė

Klinikinio atsako nustatymas	Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%)			
	Ketinantis gydysis		Vartojo per paskutinį apžiūrą	
	Rivastigminas 6–12 mg N=473	Placebas N=472	Rivastigminas 6–12 mg N=379	Placebas N=444
ADAS-Cog: pagerėjo mažiausiai 4 punktais	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: pagerėjo	29***	18	32***	19
PDS: pagerėjo mažiausiai 10 %	26***	17	30***	18
Mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, o CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo	10*	6	12**	6

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

#### Klinikiniai demencijos, susijusios su Parkinsono liga, tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas gydant demenciją, susijusią su Parkinsono liga, buvo įrodytas 24 savaičių daugiacentrio, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto esminio tyrimo metu ir 24 savaičių atviros pratęsimo fazės metu. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų MMSE (*angl. Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10–24. Veiksmingumas buvo nustatytas naudojant dvi nepriklausomas skales, pagal kurias buvo vertinama reguliariai per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, kaip parodyta 5 lentelėje žemiau: ADAS-Cog – pažinimo įvertinimas ir bendras įvertinimas ADCS-CGIC (*angl. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

11 lentelė

Demencija, susijusi su Parkinsono liga	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADCS-CGIC Rivastigminas	ADCS-CGIC Placebas
ITT + RDO populiacija	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Pradinis lygmuo ±	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/d	n/d

SN				
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Taikyto gydymo skirtumas	2,88 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF populiacija</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Pradinis lygmuo ± SN	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/d	n/d
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Taikyto gydymo skirtumas	3,54 <sup>1</sup>		n/d	
p-reikšmė prieš placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

1 ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

2 Patogumui pateikti viduriniai rodmenys, kategorinė analizė atlikta naudojant van Elteren testą ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugražinti iškritusieji; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui

Nors gydymo efektas buvo įrodytas studijos, apimančios bendrą populiaciją, metu, duomenys rodo, kad geresnis gydymo efektas, susijęs su placebo, buvo stebimas pacientų, sergantiems su Parkinsono liga susijusia vidutine demencija, pogrupyje. Šiems pacientams su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis gydymo efektas (žr. 6 lentelę).

12 lentelė

Su Parkinsono liga susijusi demencija	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas	ADAS-Cog Rivastigminas	ADAS-Cog Placebas
	<b>Pacientai su regos haliucinacijomis</b>		<b>Pacientai be regos haliucinacijų</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Pradinis lygmuo ± SN	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Pradinis pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>1.0 ± 9.2</b>	-2.1 ± 8.3	<b>2.6 ± 7.6</b>	0.1 ± 6.9
Taikyto gydymo skirtumas	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientai su vidutinio sunkumo demencija (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientai su lengva demencija (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO populiacija</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Pradinis lygmuo ± SN	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Pradinis				

pasikeitimas 24-ąją savaitę ± SN	<b>2.6 ± 9.4</b>	-1.8 ± 7.2	<b>1.9 ± 7.7</b>	- 0.2 ± 7.5
Taikyto gydymo skirtumas	4.73 <sup>1</sup>		2.14 <sup>1</sup>	
p-reikšmė prieš placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Rivastigminas absorbuojamas greitai ir visiškai. Didžiausia koncentracija kraujyje būna maždaug po 1 valandos. Dėl vaisto sąveikos su fermentu taikiniu rivastigmino biologinis prieinamumas padidėja apie 1,5 karto daugiau negu tikimasi padidinus dozę. Absolūtus biologinis prieinamumas po 3 mg vaisto dozės yra apie 36 % ± 13 %. Rivastigmino kapsules vartojant su maistu, absorbcija (tmax) pailgėja 90 min., Cmax sumažėja, o AUC padidėja apie 30 %.

### Pasiskirstymas

Prie baltymų rivastigmino jungiasi apie 40 %. Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8-2,7 l/kg.

### Metabolizmas

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 valandą), daugiausia jo metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki dekarbamilinto metabolito. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (<10 %). *In vitro* ir tiriant gyvūnus įrodyta, kad citochromo P450 izofermentai beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaisto dozę, rivastigmino klirensas buvo 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h.

### Išsiskyrimas

Nepakitusio rivastigmino šlapime nebūna, metabolitų išsiskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalinimo būdas. Paskyrus <sup>14</sup>C-rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistas (>90 %) pasišalina iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaisto dozės išsiskiria su išmatomis. Sergančiųjų Alzheimerio liga organizme rivastigmino ar jo dekarbamilinto metabolito nesikaupia.

### Senyvi asmenys

Nors senyvų savanorių organizme biologinis vaisto prieinamumas yra didesnis negu sveikų jaunų savanorių, tačiau tiriant 50–92 metų sergančius Alzheimerio liga pacientus, biologinio prieinamumo skirtumo nenustatyta.

### Kepenų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, rivastigmino Cmax buvo apie 60 % didesnis, o AUC beveik dvigubai didesnis lyginant su sveikų savanorių.

### Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, rivastigmino Cmax ir AUC buvo beveik dvigubai didesni negu sveikų savanorių, tačiau pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, Cmax ir AUC nepakito.

## 5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, pelėmis ir šunimis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, vaisto saugumo ribos žmonėms nenustatytos dėl eksperimentinių gyvūnų jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama  $10^4$  kartus didesnė dozė už didžiausią klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas.

Skiriant pelėms ir žiurkėms didžiausią gerai toleruojamą vaisto dozę, kancerogeniškumo nenustatyta, nors rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo mažesnė negu žmonėms. Rivastigmino ar jo metabolitų ekspozicija, normalizuota pagal kūno paviršiaus plotą, buvo beveik ekvivalentiška didžiausiai rekomenduojamai 12 mg per parą vaisto dozei žmogui, tačiau, lyginant su didžiausia vaisto doze žmonėms, gyvūnams skiriama dozė buvo 6 kartus didesnė.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į motinos pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, rivastigmino teratogeniškumo nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Hipromeliozė  
Koloidinis silicio dioksidas  
Magnio stearatas

#### Kapsulės korpusas

Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E171)  
Želatina  
Rašalas išspaudams - Juodasis S-1-17822/S-1-17823:  
Šelako glazūra 45 %  
Juodasis geležies oksidas  
Amonio hidroksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.8 Pakuotė ir jos turinys**

- DTPE tablečių talpyklė su polipropileno dangteliu ir su vidine pirmojo atidarymo kontrole. Kiekvienoje talpyklėje yra 250 kapsulių.
- 28, 56 arba 112 kapsulių skaidriose PVC/Al išspaudžiamose lizdinėse plokštelėse.
- 50x1 kapsulių perforuotose PVC/Al vienadozėse lizdinėse plokštelėse.



Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

#### **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

#### **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

17/04/2009

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAI,  
ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ**

Gamintoju, atsakingu už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

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

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

TEVA Santé,  
Rue Bellocier, 89100,  
Sens,  
Prancūzija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtinai.

- **KITOS SĄLYGOS**

*Farmakologinio budrumo sistema*

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad prieš preparato pateikimą į rinką bei jo buvimo rinkoje metu būtų ir funkcionuotų farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta paraiškos rinkodaros teisei gauti 1.8.1 modulyje.

*Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai*

Rivastigmine Teva kietų kapsulių periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų pateikimo grafikas turi būti derinamas su referentinio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų pateikimo grafiku.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**A. ŽENKLINIMAS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 1,5 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Lizdinės plokštelės  
28 kietos kapsulės  
50 x 1 kietų kapsulių  
56 kietos kapsulės  
112 kietų kapsulių

Buteliukai  
250 kietų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivastigmine Teva 1,5 mg



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 1,5 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Teva Pharma B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

**4. SERIJOS NUMERIS**

**5. KITA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**LIPNI POPIERINĖ BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 1,5 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

250 kietų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivastigmine Teva 3 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 3 mg rivastigmino.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės  
28 kietos kapsulės  
50 x 1 kietų kapsulių  
56 kietos kapsulės  
112 kietų kapsulių

Buteliukai  
250 kietų kapsulių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivastigmine Teva 3 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 3 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Teva Pharma B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

**4. SERIJOS NUMERIS**

**5. KITA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**LIPNI POPIERINĖ BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 3 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 3 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

250 kietų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vaistinis preparatas neberegistruotas



## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivastigmine Teva 4,5 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 4,5 mg rivastigmino.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės  
28 kietos kapsulės  
50 x 1 kietų kapsulių  
56 kietos kapsulės  
112 kietų kapsulių

Buteliukai  
250 kietų kapsulių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivastigmine Teva 4,5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 4,5 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Teva Pharma B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

**4. SERIJOS NUMERIS**

**5. KITA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**LIPNI POPIERINĖ BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 4,5 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 4,5 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

250 kietų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 6 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 6 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Lizdinės plokštelės  
28 kietos kapsulės  
50 x 1 kietų kapsulių  
56 kietos kapsulės  
112 kietų kapsulių

Buteliukai  
250 kietų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivastigmine Teva 6 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 6 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Teva Pharma B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

**4. SERIJOS NUMERIS**

**5. KITA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas



**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**LIPNI POPIERINĖ BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivastigmine Teva 6 mg kietos kapsulės  
Rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 6 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

250 kietų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparatas neparegistruotas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

**Rivastigmine Teva 1,5 mg kietos kapsulės**  
**Rivastigmine Teva 3 mg kietos kapsulės**  
**Rivastigmine Teva 4,5 mg kietos kapsulės**  
**Rivastigmine Teva 6 mg kietos kapsulės**  
Rivastigminas

### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Lapelio turinys**

1. Kas yra Rivastigmine Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rivastigmine Teva
3. Kaip vartoti Rivastigmine Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rivastigmine Teva
6. Kita informacija

## **1. KAS YRA RIVASTIGMINE TEVA IR KAM JIS VARTOJAMAS**

Veiklioji Rivastigmine Teva medžiaga yra rivastigminas.

Rivastigminas priklauso medžiagų, vadinamų cholinesterazės inhibitoriais, grupei.

Rivastigmine Teva yra vartojamas pacientų, sergančių Alzheimerio demencija, atminties sutrikimams gydymui. Vaistas taip pat yra vartojamas pacientų, sergančių Parkinsono liga, silpnaprotystės gydymui.

## **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT RIVASTIGMINE TEVA**

### **Rivastigmine Teva vartoti NEGALIMA**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) rivastigminui (veikliajai Rivastigmine Teva medžiagai) arba bet kuriai pagalbinei Rivastigmine Teva medžiagai, nurodytai šio lapelio 6 skyriuje.

Apie tokius atvejus pasakykite gydytojui ir nevartokite Rivastigmine Teva.

### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

- jeigu Jums yra ar kada nors buvo nereguliarus širdies ritmas;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo aktyvi skrandžio opa;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo apsunkintas šlapinimasis;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo traukulių;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo astma ar sunki kvėpavimo sistemos liga;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo sutrikusi inkstų veikla;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo sutrikusi kepenų veikla;
- jeigu Jums pasireiškia drebinimas;
- Jeigu Jūsų kūno svoris yra mažas.

- jeigu Jums yra virškinimo trakto sutrikimų, tokių kaip šleikštulio jausmas (pykinimas), noras vemti (vėmimas) ir viduriavimas. Jeigu vėmimas ar viduriavimas tęsiasi ilgai, Jums gali pasireikšti dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas).

Jei bent viena iš šių sąlygų Jums tinka, gydytojui gali prireikti atidžiau Jus stebėti, kol vartojate šio vaisto.

Jeigu Rivastigmine Teva nekartojote keletą dienų, kitos dozės nekartokite prieš tai nepasitaręs su gydytoju.

Rivastigmine Teva vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems negu 18 metų) nerekomenduojama.

### **Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Rivastigmine Teva negalima vartoti kartu su kitais panašiai kaip pastarasis veikiančiais vaistais. Rivastigmine Teva gali sąveikauti su anticholinerginiais vaistais (vartojamais pilvo diegliams ar spazmams lengvinti, Parkinsono ligai gydyti arba apsaugoti nuo supimo ligos).

Jeigu, vartojant Rivastigmine Teva, Jums būtina atlikti operaciją, prieš skiriant bet kokių anestetikų, pasakykite apie tai savo gydytojui, nes Rivastigmine Teva gali sustiprinti kai kurių raumenis atpalaiduojančių vaistų poveikį anestezijos metu.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jei vartodama vaistą pastojote, pasakykite apie tai gydytojui. Rekomenduojama vengti vartoti Rivastigmine Teva nėštumo metu, jeigu tai nėra absoliučiai būtina.

Rivastigmine Teva vartojimo metu, žindyti negalima.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gydytojas Jums pasakys, ar dėl savo ligos galite saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus. Rivastigmine Teva gali sukelti galvos svaigimą ir mieguistumą, dažniausiai pradėjus gydymą arba padidinus dozę. Jeigu jaučiate svaigimą ar mieguistumą, negalima vairuoti ir nevaldyti mechanizmų ar atlikti kitus dėmesio reikalaujančius veiksmus.

## **3. KAIP VARTOTI RIVASTIGMINE TEVA**

Rivastigmine Teva visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kaip pradėti gydymą**

Gydytojas Jums pasakys, kokią Rivastigmine Teva dozę vartoti.

- Gydymas paprastai pradedamas nuo nedidelės dozės.
- Gydytojas lėtai didins dozę, atsižvelgdamas į vaisto poveikį Jums.
- Didžiausia dozė, kurią galima vartoti, yra po 6,0 mg du kartus per parą.

Jūsų gydytojas reguliariai tikrins vaisto poveikį Jums. Kai vartosite šio vaisto, gydytojas taip pat stebės Jūsų kūno svorį.

Jei Rivastigmine Teva nevartojote keletą dienų, kitos dozės nevertokite prieš tai nepasitarę su gydytoju.

#### **Kaip vartoti šio vaisto**

- Pasakykite Jus prižiūrinčiam asmeniui, kad vartojate Rivastigmine Teva.
- Kad vaisto poveikis būtų palankus, jo vartokite kiekvieną dieną.
- Rivastigmine Teva vartokite du kartus per parą, ryte ir vakare, valgio metu.
- Nurykite visą kapsulę užgerdami gėrimu.
- Kapsulės negalima atidaryti ar trupinti.

#### **Pavartojus per didelę Rivastigmine Teva dozę**

Jeigu atsitiktinai pavartojote per didelę Rivastigmine Teva dozę, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti medicininės pagalbos. Žmonėms, atsitiktinai išgėrusiems per daug Rivastigmine Teva, pasireiškė šleikštulio pojūtis (pykinimas), vėmimas, viduriavimas, padidėjęs kraujospūdis ir haliucinacijos. Taip pat galimas retas pulsas ir sąmonės praradimas.

#### **Pamiršus pavartoti Rivastigmine Teva**

Jei pamiršote išgerti Rivastigmine Teva dozę, palaukite ir kitą dozę gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

## **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Rivastigmine Teva, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinių reiškinių dažniau pasireiškia pradėjus vartoti vaistą ar padidinus jo dozę. Kai Jūsų organizmas pripras prie vaisto, šalutiniai reiškiniai paprastai iš lėto išnyks.

Šalutinių reiškinių dažnis apibūdinamas kaip nurodyta toliau:

- labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 1 pacientui iš 10);
- dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 100);
- nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 žmonių iš 1 000);
- reti (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 10 000);
- labai reti (pasireiškia mažiau kaip 1 pacientui iš 10 000);
- dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

#### **Labai dažni:**

- Galvos svaigimas
- Apetito praradimas
- Skrandžio sutrikimai, pavyzdžiui, pykinimas (šleikštulio jausmas) ar vėmimas, viduriavimas

#### **Dažni:**

- Nerimas
- Prakaitavimas
- Galvos skausmas
- Rėmuo
- Sumažėjęs kūno svoris
- Pilvo skausmas
- Sujaudinimas
- Nuovargis ar silpnumas
- Bendras negalavimas
- Drebulys ar sumišimas

#### **Nedažni:**

- Depresija
- Sutrikęs miegas
- Alpimas arba atsitiktinis kritimas
- Pakitusi kepenų veikla

**Reti:**

- Krūtinės ląstos skausmas
- Bėrimas, niežulys
- Traukuliai (priepuoliai)
- Skrandžio ir žarnyno opos

**Labai reti:**

- Padidėjęs kraujospūdis
- Šlapimo takų infekcija
- Nesamų daiktų matymas (haliucinacijos)
- Sutrikęs širdies ritmas (pavyzdžiui, pagreitėjęs ar sulėtėjęs)
- Kraujavimas iš virškinimo trakto (atsiranda kraujas išmatose ar vėmimas su krauju)
- Kasos uždegimas (pasireiškia tokiais požymiais kaip stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai su pykinimu ir vėmimu)

Pasunkėję Parkinsono ligos simptomai ar atsiradę į Parkinsono ligos panašūs požymiai, kaip raumenų sąstingis, pasunkėjęs judėjimas

**Dažnis nežinomas:**

**Dažnis nežinomas**

- Labai stiprus vėmimas, dėl kurio gali atsirasti stemplės (burną su skrandžiu jungiančio vamzdelio) plyšimas
- Dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas)
- Kepenų veiklos sutrikimas (pageltusi oda, pageltę akių baltymai, neįprastai patamsėjęs šlapimas arba nepaaiškinami pykinimas, vėmimas, nuovargis ir apetito netekimas)
- Agresija, neramumo pojūtis
- Nereguliarus širdies susitraukimų ritmas

**Demencija (silpnaprotyste) ir Parkinsono liga sergantys pacientai**

Kai kurių šalutinių reiškinių šiems pacientams pasireiškia dažniau. Jiems taip pat pasireiškia kai kurių papildomų šalutinių reiškinių.

**Labai dažni**

- Drebėjimas

**Dažni**

- Nerimas
- Neramumas
- Sulėtėjęs širdies ritmas
- Sutrikęs miegas
- Seilių perteklius ir dehidracija
- Neįprastai sulėtinti ar nekontroliuojami judesiai
- Pasunkėję Parkinsono ligos simptomai ar atsiradę į Parkinsono ligos panašūs požymiai, kaip raumenų sąstingis, pasunkėjęs judėjimas

**Nedažni**

- Netolygus širdies ritmas ir blogai kontroliuojami judesiai

Kiti šalutiniai reiškiniai, kurių pastebėta vartojant rivastigmino transderminių pleistrų ir kurių gali pasireikšti vartojant kietų kapsulių:

## Dažni

- Karščiavimas
- Sunkus sumišimas

Kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš šių šalutinių reiškinių, nes Jums gali prireikti medicinos pagalbos.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI RIVASTIGMINE TEVA

### Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Rivastigmine Teva vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

### Rivastigmine Teva sudėtis

Veiklioji medžiaga yra rivastigminas.

Rivastigmine Teva 1,5 mg kietose kapsulėse yra 1,5 mg rivastigmino (rivastigmino vandenilio tartrato pavidalu).

Rivastigmine Teva 3 mg kietose kapsulėse yra 3 mg rivastigmino (rivastigmino vandenilio tartrato pavidalu).

Rivastigmine Teva 4,5 mg kietose kapsulėse yra 4,5 mg rivastigmino (rivastigmino vandenilio tartrato pavidalu).

Rivastigmine Teva 6 mg kietose kapsulėse yra 6 mg rivastigmino (rivastigmino vandenilio tartrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys - mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, rašalas.

Kapsulės korpusas – titano dioksidas (E171), želatina ir rašalas išpaudams Juodasis S-1-17822/S-1-17823 (šelako glazūra 45 % etanolyje, kurios sudėtyje yra juodojo geležies oksido, N-butilo alkoholio, izopropilo alkoholio, propilenglikolio ir amonio hidroksido). Be to, Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg ir 6 mg kietose kapsulėse yra raudonojo geležies oksido (E172) ir geltonojo geležies oksido (E172).

### Rivastigmine Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

#### Kieta kapsulė

- Rivastigmine Teva 1,5 mg kietos kapsulės: baltas dangtelis su išpaustu užrašu „R“ ir baltas korpusas, kuriame išpausta „1.5“.
- Rivastigmine Teva 3 mg kietos kapsulės: raudonas dangtelis su išpaustu užrašu „R“ ir raudonas korpusas, kuriame išpausta „3“.



- Rivastigmine Teva 4,5 mg kietos kapsulės: oranžinės spalvos kapsulės dangtelis su įspaustu užrašu „R“ ir oranžinės spalvos korpusas, kuriame įspausta „4.5“.
- Rivastigmine Teva 6 mg kietos kapsulės: oranžinės spalvos kapsulės dangtelis su įspaustu užrašu „R“ ir raudonas korpusas, kuriame įspausta „6“.

Rivastigmine Teva kietos kapsulės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 28, 56 arba 112 kapsulių lizdinėse plokštelėse, 50 x 1 kapsulių perforuotose lizdinėse plokštelėse arba buteliukuose, kuriuose yra 250 kapsulių.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

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

### **Gamintojai**

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

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

Arba  
TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park,  
Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG  
Jungtinė Karalystė

Arba  
Pharmachemie B. V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nyderlandai

Arba  
TEVA Santé,  
Rue Bellozier,  
89100, Sens  
Prancūzija

arba  
Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
747 70 Opava-Komarov  
Čekijos Respublika

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**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) 073140208

**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: +35621419070/1/2

**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: + 358 20 180 5900

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.