

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg cietās kapsulas  
Rivastigmine Sandoz 3 mg cietās kapsulas  
Rivastigmine Sandoz 4,5 mg cietās kapsulas  
Rivastigmine Sandoz 6 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kā daudzums atbilst 1,5 mg rivastigmīna (*rivastigmine*).

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kā daudzums atbilst 3 mg rivastigmīna (*rivastigmine*).

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kā daudzums atbilst 4,5 mg rivastigmīna (*rivastigmine*).

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kā daudzums atbilst 6 mg rivastigmīna (*rivastigmine*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas

Dzelteni balts vai viegli (ie)dzeltens pulveris kapsulā ar dzeltenu korpusu un dzeltenu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka sarkanā krāsā “RIV 1.5 mg”.

Dzelteni balts vai viegli (ie)dzeltens pulveris kapsulā ar oranžu korpusu un oranžu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka sarkanā krāsā “RIV 3 mg”.

Dzelteni balts vai viegli (ie)dzeltens pulveris kapsulā ar sarkanu korpusu un sarkanu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka baltā krāsā “RIV 4,5 mg”.

Dzelteni balts vai viegli (ie)dzeltens pulveris kapsulā ar oranžu korpusu un sarkanu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka sarkanā krāsā “RIV 6 mg”.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas Alzheimerā slimības terapija.

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas demences terapija pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jākontrolē ārstam ar Alzheimerā demences vai ar Parkinsona slimību saistītas demences diagnostikas un terapijas pieredzi. Slimību diagnosticē, ievērojot pašlaik spēkā esošās vadlīnijas. Terapiju ar rivastigmīnu atļauts sākt tikai tad, ja ir pieejams aprūpes speciālists, kam ir iespēja regulāri kontrolēt, vai pacients zāles arī lieto.

#### Devas

Rivastigmīns jālieto divas reizes dienā – kopā ar rīta un vakara ēdienreizi. Kapsulas ir jānorij veselas.

### Sākuma deva

1,5 mg divas reizes dienā.

### Devas titrēšana (pielāgošana)

Sākuma deva ir 1,5 mg divas reizes dienā. Ja šai devai ir laba panesamība vismaz divas nedēļas, to var paaugstināt līdz 3 mg divas reizes dienā. Sekojoša devas paaugstināšana līdz 4,5 mg un pēc tam līdz 6 mg divas reizes dienā, arī pamatojas uz lietotās devas labu panesamību, un to var apsvērt vismaz pēc divu nedēļu iepriekšējās devas lietošanas.

Ja terapijas laikā tiek novērotas blakusparādības (t.i., šķebcināšana, vemšana, sāpes vēderā vai apetītes zudums), ķermeņa masas samazināšanās vai ekstrapiramidālo simptomu pasliktināšanās (piemēram, trīce) pacientiem ar Parkinsona slimības izraisītu demenci, tās var reaģēt uz vienas vai vairāku devu izlaišanu. Ja blakusparādības pastāv, dienas deva uz laiku ir jāsamazina līdz iepriekšējai devai, kuras panesamība ir laba, vai arī terapija jāpārtrauc.

### Uzturošā deva

Efektīva ir 3–6 mg liela preparāta deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu preparāta terapeitisko efektivitāti, pacientiem ir jādod visaugstākā maksimālā panesamā deva. Ieteicamā maksimālā dienas deva ir 6 mg divas reizes dienā.

Uzturošo terapiju iespējams turpināt, kamēr vien pacientam saglabājas terapeitiskais efekts. Tādēļ rivastigmīna lietošanas sniegtais klīniskais ieguvums ir regulāri jāpārvērtē, jo īpaši, ja pacients lieto mazāk kā 3 mg preparāta divas reizes dienā. Ja 3 mēnešu laikā uzturošās devas terapija pacientam nenodrošina pietiekamu demences simptomu samazinājumu, terapija ir jāpārtrauc. Nepieciešamība pārtraukt terapiju ir jāapsver arī tad, kad vairs netiek saņemti tās efektivitātes pierādījumi.

Individuālu pacienta reakciju uz rivastigmīnu nav iespējams paredzēt. Tomēr lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi, lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolēti terapijas efektivitātes pētījumi, kuru ilgums pārsniedz 6 mēnešus, nav veikti.

### Terapijas atsākšana

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par trīs dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg preparāta divas reizes dienā. Devu pielāgo, kā norādīts iepriekš.

### Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā preparāta iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes preparātu, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem biežāk var rasties no devas atkarīgas blakusparādības. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tomēr rivastigmīna kapsulas var lietot šajā pacientu populācijā, nodrošinot stingru uzraudzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

Rivastigmīns nav piemērots lietošanai pediatrikālā populācijā Alcheimera slimības terapijai.

## **4.3 Kontrindikācijas**

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu rivastigmīnu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē reakcijas aplikācijas vietā pēc rivastigmīna plākstera lietošanas, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevēlamo blakusparādību gadījumu biežums un smaguma pakāpe parasti pieaug, palielinot preparāta devas. Lai samazinātu nevēlamo blakusparādību (piemēram, vemšanas) iespēju, gadījumā, ja terapija ir pārtraukta uz vairāk kā trīs dienām, tā ir jāatsāk ar 1,5 mg devu divas reizes dienā.

Rivastigmīna plākstera lietošana var izraisīt reakcijas aplikācijas vietā, un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Šīs reakcijas pašas par sevi nelielina par sensitizāciju. Tomēr rivastigmīna plākstera lietošana var izraisīt alerģisku kontaktdermatītu.

Alerģiska kontaktdermatīta iespējamība jāapsver, ja reakcijas aplikācijas vietā izplatās tālāk par plākstera robežām, ja pazīmes liecina par vietējo reakciju pastiprināšanos (piemēram, eritēmas pastiprināšanās, tūska, pūtītes, pūslīši) un ja 48 stundu laikā pēc plākstera noņemšanas simptomi būtiski nesamazinās. Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pēc rivastigmīna plākstera lietošanas attīstās reakcijas aplikācijas vietā, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu, un kuriem joprojām nepieciešama ārstēšana ar rivastigmīnu, pēc negatīvu alerģijas pārbažu rezultātu saņemšanas un rūpīgas medicīniskas kontroles apstākļos jāveic terapijas maiņa uz ārstēšanu ar rivastigmīna iekšķīgi lietojamām zāļu formām. Iespējams, ka daži pacienti, kuriem pēc rivastigmīna plākstera lietošanas ir attīstījusies paaugstināta jutība pret rivastigmīnu, nevarēs lietot nevienu rivastigmīna zāļu formu.

Pēcregistrācijas periodā retos gadījumos ziņots par alerģisku dermatītu (diseminētu) pacientiem, lietojot rivastigmīnu neatkarīgi no lietošanas veida (iekšķīgi, transdermāli). Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti un viņu aprūpētāji atbilstoši jāinformē.

Devas pielāgošana: Nevēlamas blakusparādības (piemēram, hipertensija un halucinācijas pacientiem ar Alzheimeru demenci un ekstrapiramidālo simptomu pasliktināšanos, īpaši trīci, pacientiem ar Parkinsona slimības saistītu demenci) tiek novērotas drīz pēc devas palielināšanas. Tās var reaģēt uz devas samazināšanu. Citos gadījumos rivastigmīna terapija ir bijusi pārtraukta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja, ir atkarīgi no devas un var attīstīties, uzsākot terapiju un/vai palielinot devu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm šīs nevēlamās blakusparādības novēro biežāk. Pacientiem, kuriem attīstās ilgstošas vemšanas vai caurejas izraisītas dehidratācijas pazīmes vai simptomi, ja stāvoklis savlaicīgi diagnosticēts un ārstēts, jāveic intravenoza šķidruma ievade un devas samazināšana vai pārtraukšana. Dehidratācija var būt saistīta ar smagām komplikācijām.

Pacientiem ar Alzheimeru slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tai skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar pacientu ķermeņa masas samazinājumu. Terapijas laikā ir jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Gadījumā, ja attīstās spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju, kā minēts 4.2. apakšpunktā. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādi gadījumi konstatēti pārsvarā pēc devas palielināšanas vai gadījumos, kad lietotas lielas rivastigmīna devas.

Rivastigmīns uzmanīgi jāordinē pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu vai impulsu pārvades traucējumiem (sinoatriāla blokāde, atrioventrikulāra blokāde) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar noteiktiem holīnesterāzes inhibitoriem, tostarp rivastigmīnu, elektrokardiogrammā var konstatēt QT intervāla pagarināšanos. Rivastigmīns var izraisīt bradikardiju, kas rada *torsade de pointes* rašanās risku, galvenokārt pacientiem ar riska faktoriem. Piesardzība jāievēro pacientiem ar jau esošu vai ģimenes anamnēzē novērotu QTc pagarināšanos vai kuriem ir lielāks risks saslimt ar *torsade de pointes*; piemēram, tiem, kuriem ir nekompensēta sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, bradiaritmija, nosliece uz hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, vai kuri vienlaikus lieto zāles, kas inducē QT intervāla pagarināšanos un/vai *torsade de pointes*. Var būt nepieciešama arī klīniska uzraudzība (EKG) (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktā).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju. Ja ar preparātu ārstē pacientus ar aktīvu kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu, kā arī, ja tie ir tendēti uz minēto stāvokļu attīstību, ir jāievēro piesardzība.

Holīnesterāzes inhibitori piesardzīgi jāordinē pacientiem, kam anamnēzē ir astma vai obstruktīvas plaušu slimības.

Holinomimētiskās vielas var izraisīt vai saasināt urīnceļu aizsprostojumu un lēkmes. Ārstējot šādi predisponētus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Rivastigmīna lietošana pacientiem ar smagu Alcheimera slimības izraisītu demenci vai ar Parkinsona slimību saistītu demenci smagā formā, cita veida demenci, kā arī atmiņas traucējumiem (piemēram, vecuma izraisītu izziņas spējas samazinājumu), nav pētīta, tādēļ to nav ieteicams lietot šai pacientu grupā.

Tāpat kā citi holinomimētiskie līdzekļi, rivastigmīns var saasināt vai izraisīt ekstrapiramidālus simptomus. Pacientiem ar Parkinsona slimību saistītu demenci novērota stāvokļa pasliktināšanās (ieskaitot bradikinēziju, diskīnēziju, kustību koordinācijas traucējumus) un pieaugoša trīces intensitāte vai biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos šie traucējumi noveda pie terapijas pārtraukšanas (piemēram, trīces dēļ rivastigmīna grupā terapija tika pārtraukta 1,7% pacientu, salīdzinot ar 0% placebo grupā). Šo blakusparādību gadījumā ieteicams veikt klīnisku novērošanu.

#### Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Stingri jāievēro dozēšanas rekomendācijas devu titrēšanai atbilstoši individuālai panesībai. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr Rivastigmīne Sandoz drīkst lietot šajā pacientu grupā un nepieciešams veikt rūpīgu kontroli.

Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kā holīnesterāzes inhibitors, anestēzijas laikā rivastigmīns var pastiprināt sukcinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Lietojot anestēzijas līdzekļus, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas korekciju vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikas īpatnības un iespējamās aditīvos efektus, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holinomimētiskām vielām. Rivastigmīns varētu traucēt arī antiholīnērgisko zāļu (piem., oksibutinīna, tolterodīna) iedarbību.

Kombinētas dažādu bēta blokatoru (tostarp atenolola) un rivastigmīna lietošanas gadījumā ziņots par aditīviem efektiem, kas izraisa bradikardiju (kas var izraisīt arī ģīboni). Paredzams, ka ar lielāku risku ir saistīti sirds un asinsvadu bēta blokatori, bet ir saņemti ziņojumi arī par pacientiem, kuri lieto citus bēta blokatorus. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja rivastigmīns tiek kombinēts ar bēta blokatoriem un arī citiem bradikardiju izraisošiem līdzekļiem (piem., III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem, kalcija kanālu antagonistiem, uzpīkstītes glikozīdu, pilokarpīnu).

Tā kā bradikardija ir *torsade de pointes* rašanās riska faktors, kombinējot rivastigmīnu ar zālēm, kas inducē QTc intervāla pagarināšanos, vai *torsade de pointes* izraisošām zālēm, piemēram, antipsihotiskajiem līdzekļiem, t.i. dažiem fenotiazīniem (hlorpromazīnu, levomepromazīnu), benzamīdiem (sulpirīdu, sultopriīdu, amisulpirīdu, tiapriīdu, veralipriīdu), pimoziīdu, haloperidolu, droperidolu, cisapriīdu, citalopramu, difemanilu, eritromicīnu IV, halofantriīnu, mizolastiīnu, metadonu, pentamidīnu un moksifloksaciīnu, jāievēro piesardzība un var būt nepieciešama klīniskā novērošana (EKG).

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem farmakokinētiska mijiedarbība starp rivastigmīnu un digoksīnu, varfarīnu, diazepāmu vai fluoksetīnu nav novērota. Varfarīna inducētā protrombīna laika palielināšanās nav saistīta ar rivastigmīna lietošanu. Pēc vienlaicīgas digoksīna un rivastigmīna lietošanas nevēlamu ietekmi uz sirds impulsu pārvadi nenovēro.

Ievērojot preparāta vielmaiņas procesa īpatnības, metaboliska rakstura mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama, lai gan rivastigmīns var inhibēt citu vielu vielmaiņas procesus, kuros ir iesaistīta butirilholīnesterāze.

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Grūšņiem dzīvniekiem rivastigmīns un/vai tā metabolīti šķērso placentāro barjeru. Nav zināms, vai tas notiek arī cilvēkiem. Klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

##### Barošana ar krūti

Rivastigmīns izdalās dzīvnieku pienā. Vai rivastigmīns izdalās mātes pienā cilvēkiem, nav zināms, tādēļ sievietēm, kuras lieto rivastigmīnu, bērnu zīdīt nav atļauts.

##### Fertilitāte

Žurkām netika novēroti rivastigmīna nevēlami blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti vai reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivastigmīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Alcheimera slimība var pakāpeniski vājināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Turklāt, rivastigmīns var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā, kad palielina preparāta devu. Tā rezultātā rivastigmīns maz ietekmē vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādējādi pacientu ar demenci, kuri saņem rivastigmīnu, spēja turpināt vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ir jāvērtē ārstējošajam ārstam, izmantojot parastās metodes.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītā preparāta lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības (NB) izpaužas kuņģa-zarnu traktā – tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%). Īpaši iespējamas tās ir laikā, kad pielāgo preparāta devu. Klīniskajos pētījumos ir konstatēts, ka attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā un ķermeņa masas zudumu, sieviešu dzimuma pacientēs, salīdzinot ar vīriešiem, ir jutīgākas.

##### Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

1. tabulā un 2. tabulā blakusparādības norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasēm un biežuma kategorijām. Biežuma grupu pamatā ir šāda klasifikācija: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Turpmāk nosauktās nevēlamās blakusparādības (skatīt. 1. tabulu) ir novērotas ar rivastigminu ārstētiem Alcheimera demences slimniekiem.

**1. tabula**

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b><br>Ļoti reti                                                                                          | Urīnceļu infekcijas                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Nav zināmi                                                            | Anoreksija<br>Samazināta apetīte<br>Dehidratācija                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Psihiskie traucējumi</b><br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk<br>Retāk<br>Ļoti reti<br>Nav zināmi                            | Uzbudinājums<br>Apjukums<br>Trauksme<br>Murgi<br>Bezmiegs<br>Depresija<br>Halucinācijas<br>Agresivitāte, nemiers                                                                                                                                                  |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk<br>Reti<br>Ļoti reti<br><br>Nav zināms               | Reiboņi<br>Galvassāpes<br>Miegainība<br>Trīce<br>Sinkopes<br>Krampji<br>Ekstrapiramidāli simptomi (ieskaitot Parkinsona slimības pasliktinājumu)<br>Pleiototonuss (Pizas sindroms)                                                                                |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b><br>Reti<br>Ļoti reti<br><br>Nav zināmi                                                                | Stenokardija<br>Sirds aritmija (piemēram, bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekšskambaru fibrilācija un tahikardija)<br>Sinusa mezgla vājuma sindroms                                                                                                    |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b><br>Ļoti reti                                                                                       | Hipertensija                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Ļoti bieži<br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Reti<br>Ļoti reti<br>Ļoti reti<br>Nav zināmi | Slikta dūša<br>Vemšana<br>Caureja<br>Sāpes vēderā un dispepsija<br>Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla<br>Asiņošana kuņģa-zarnu traktā<br>Pankreatīts<br>Dažos gadījumos novēroja smagu vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Retāk<br>Nav zināmi                                                             | Aknu darbības analīžu parametru palielinājums<br>Hepatīts                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži<br>Reti<br>Nav zināmi                                                                     | Hiperhidroze<br>Izsitumi<br>Nieze, alerģisks dermatīts (diseminēts)                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                       |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk | Vājums un astēnija<br>Savārgums<br>Kritieni |
| <b>Izmeklējumi</b><br>Bieži                                                           | Ķermeņa masas zudums                        |

Pēc rivastigmīna transdermālo plāksteru lietošanas vēl novērotas šādas blakusparādības: delīrijs, paaugstināta ķermeņa temperatūra, apetītes mazināšanās, urīna nesaturēšana (bieži), psihomotora hiperaktivitāte (retāk), eritēma, nātrene, pūslīši, alerģisks kontaktdermatīts (nav zināmi).

2. tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar rivastigmīna kapsulām ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

## 2. tabula

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b><br>Bieži<br>Bieži                                                                                     | Apetītes mazināšanās<br>Dehidratācija                                                                                                                                                                       |
| <b>Psihiskie traucējumi</b><br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Nav zināmi                                                        | Bezmiegs<br>Trauksme<br>Nemiers<br>Redzes halucinācijas<br>Depresija<br>Agresivitāte                                                                                                                        |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk<br>Nav zināmi | Trīce<br>Reibonis<br>Miegainība<br>Galvassāpes<br>Parkinsona slimība (pasliktināšanās)<br>Bradikinēzija<br>Diskinēzija<br>Hipokinēzija<br>Muskuļu rigiditāte<br>Distonija<br>Pleiototonuss (Pizas sindroms) |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b><br>Bieži<br>Retāk<br>Retāk<br>Nav zināmi                                                                    | Bradikardija<br>Kambaru fibrilācija<br>Atrioventrikulāra blokāde<br>Sinusa mezgla vājuma sindroms                                                                                                           |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži<br>Retāk                                                                                        | Hipertensija<br>Hipotensija                                                                                                                                                                                 |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži                                                   | Slikta dūša<br>Vemšana<br>Caureja<br>Sāpes vēderā un dispepsija<br>Siekalu hipersekrēcija                                                                                                                   |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Nav zināmi                                                                            | Hepatīts                                                                                                                                                                                                    |



|                                                                                                     |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži<br>Nav zināmi                                         | Hiperhidroze<br>Alerģisks dermatīts (diseminēts)                        |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži | Kritieni<br>Vājums un astēnija<br>Gaitas traucējumi<br>Parkinsona gaita |

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar Parkinsona slimību saistītu demenci, kurus ārstēja ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem, kā nevēlamu blakusparādību novēroja uzbudinājumu (bieži).

3. tabulā norādīts pacientu skaits un procentuālais daudzums no specifiska 24 nedēļu klīniskā pētījuma ar rivastigmīnu pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence, ar iepriekš noteiktām blakusparādībām, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos.

### 3. tabula

| <b>Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos pacientiem, kam ir ar Parkinsona slimību saistīta demence</b> | <b>Rivastigmīns<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Pētītie pacienti kopā                                                                                                                                                  | 362 (100)                     | 179 (100)                |
| Pacienti ar iepriekš noteiktām blakusparādībām kopā                                                                                                                    | 99 (27,3)                     | 28 (15,6)                |
| Trīce                                                                                                                                                                  | 37 (10,2)                     | 7 (3,9)                  |
| Kritiens                                                                                                                                                               | 21 (5,8)                      | 11 (6,1)                 |
| Parkinsona slimība (pasliktināšanās)                                                                                                                                   | 12 (3,3)                      | 2 (1,1)                  |
| Siekalu hipersekrēcija                                                                                                                                                 | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Diskinēzija                                                                                                                                                            | 5 (1,4)                       | 1 (0,6)                  |
| Parkinsonisms                                                                                                                                                          | 8 (2,2)                       | 1 (0,6)                  |
| Hipokinēzija                                                                                                                                                           | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Kustību traucējumi                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Bradikinēzija                                                                                                                                                          | 9 (2,5)                       | 3 (1,7)                  |
| Distonija                                                                                                                                                              | 3 (0,8)                       | 1 (0,6)                  |
| Patoloģiska gaita                                                                                                                                                      | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Muskuļu rigiditāte                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Līdzsvara traucējumi                                                                                                                                                   | 3 (0,8)                       | 2 (1,1)                  |
| Skeleta muskuļu stīvums                                                                                                                                                | 3 (0,8)                       | 0                        |
| Drebuļi                                                                                                                                                                | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Motorā disfunkcija                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

### 4.9 Pārdozēšana

#### Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem. Gandrīz visi pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja 24 stundas pēc pārdozēšanas.

Vidēji smagas saindēšanās gadījumā ziņots par holīnērgisku toksicitāti ar muskarīna tipa simptomiem, tādiem kā miozi, pietvīkumu, gremošanas traucējumiem, tostarp sāpēm vēderā, sliktu dūšu, vemšanu un caureju, bradikardiju, bronhospazmām un palielinātu bronhu sekrēciju, pastiprinātu svīšanu, patvaļīgu urināciju un/vai defekāciju, acu asarošanu, hipotensiju un pastiprinātu siekalu izdalīšanos.

Smagākos gadījumos var attīstīties nikotīna tipa efekti, tādi kā muskuļu vājums, fascikulācijas, krampji un elpošanas apstāšanās ar iespējamu letālu iznākumu.

Papildus ir bijuši reiboņa, trīces, galvassāpju, miegainības, apjukuma, hipertensijas, halucināciju un savārguma pēcreģistrācijas gadījumi.

#### Pārvaldība

Tā kā rivastigmīna plazmas pusperiods ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, preparāta asimptomātiskas pārdozēšanas gadījumā ir ieteicams turpmāko 24 stundu laikā nākamās rivastigmīna devas neieņemt. Ja pārdozēšana ir izraisījusi smagu nelabumu un vemšanu, ir jāapsver nepieciešamība lietot antiemētiskos preparātus. Nepieciešamības gadījumā, parādoties citām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša simptomātiska terapija.

Masīvas pārdozēšanas gadījumā var lietot atropīnu. Ieteicamā sākuma deva ir 0,03 mg/kg atropīna intravenozi. Nākamo atropīna devu lielums ir atkarīgs no pacienta klīniskās reakcijas. Kā antidotu izmantot skopolamīnu nav ieteicams.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiķi, antiholīnesterāzes, ATĶ kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitors. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnerģisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnerģisko nervu impulsu pārraidi. Tādējādi rivastigmīns var uzlabot izziņas spējas, kur mediators ir acetilholīns, deficīta stāvokli ar Alzheimeru un Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā.

Rivastigmīns mijiedarbojas ar mērķa fermentiem un veido kovalenti saistītus kompleksus, kas fermentus uz laiku inaktivē. Jaunam, veselam cilvēkam perorāla, 3 mg liela preparāta deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc preparāta ieņemšanas acetilholīnesterāzes (*acetylcholinesterase* - AChE) aktivitāti CSŠ (cerobraspinālajā šķidrumā) samazina par aptuveni 40%. Sākotnējā līmenī fermenta aktivitāte atjaunojas aptuveni 9 stundas pēc tam, kad ir bijusi sasniegta maksimālā inhibīcijas pakāpe. Pacienti ar Alzheimeru slimību AChE inhibīcija CSŠ ar rivastigmīnu, ja deva ir līdz pat 6 mg divas reizes dienā (lielākā testētā deva), ir atkarīga no tā devas lieluma. Butirilholīnesterāzes aktivitātes inhibīcija CSŠ 14 pacientiem ar Alzheimeru slimību, kurus ārstēja ar rivastigmīnu, bija līdzīga AChE inhibīcijai.

#### Alzheimeru demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ir pierādīta, izmantojot trīs neatkarīgus, šajā nozarē izmantotus vērtēšanas testus, ko periodiski veica 6 mēnešus ilgo terapijas periodu laikā. Šie testi ir ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alzheimeru slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, Klīnicista intervijā noskaidroto pārmaiņu radītais iespaids, vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (*Progressive Deterioration Scale*, Slimības progresijas paasinājuma skala, aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tai skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, māsaimniecības darbību, kā iepirkšanās, spēja orientēties apkārtnē vidē un darbību, kas saistītas ar finansēm, u.t.t.), vērtējums.

Pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24.

Veikti trīs pivotāli 26 nedēļu, daudzcentru pētījumi vieglas vai vidēji smagas Alzheimerā slimības pacientiem, divos no tiem tika lietotas elastīgas devas. Šo pētījumu rezultāti, kas iegūti no pacientiem, kuriem novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos, ir apkopoti 4. tabulā. (turpmāk). Šajos pētījumos klīniski atbilstošs uzlabojums tika definēts kā *a priori* ne mazāk kā 4 punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, CIBIC-Plus uzlabojums vai ne mazāk kā 10% liels PDS uzlabojums.

Turklāt, tabulā ir iekļauta arī reakcijas *post-hoc* definīcija. Sekundārās definīcijas gadījumā nepieciešams 4 vai vairāk punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, kā arī, lai nevājinātos CIBIC-Plus un PDS rezultāti. Vidējā preparāta dienas deva pētījuma dalībniekiem, kas tika iekļauti 6 līdz 12 mg grupā, atbilstoši šai definīcijai bija 9,3 mg. Ir būtiski atzīmēt, ka šīs indikācijas gadījumā faktori atšķiras, un tiešs atšķirīgu zāļu lietošanas rezultātu salīdzinājums šai gadījumā nav derīgs.

4. tabula

|                                                                      | Pacienti (%), kam novērota klīniski nozīmīga reakcija |                  |                                   |                  |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|
|                                                                      | Ārstētie pacienti                                     |                  | Iepriekš veikta pēdējā novērošana |                  |
| Reakcijas vērtējuma kritērijs                                        | Rivastigmīns<br>6–12 mg<br>N=473                      | Placebo<br>N=472 | Rivastigmīns<br>6–12 mg<br>N=379  | Placebo<br>N=444 |
| ADAS-Cog: uzlabojums vismaz 4 punkti                                 | 21***                                                 | 12               | 25***                             | 12               |
| CIBIC-Plus: uzlabojums                                               | 29***                                                 | 18               | 32***                             | 19               |
| PDS: vismaz 10% uzlabojums                                           | 26***                                                 | 17               | 30***                             | 18               |
| ADAS-Cog uzlabojums vismaz 4 punkti, nepasliktinās CIBIC-Plus un PDS | 10*                                                   | 6                | 12**                              | 6                |

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

#### Ar Parkinsona slimību saistītas demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ar Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā ir pierādīta 24 nedēļu daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pamatpētījumā un tā 24 nedēļu atklātā pagarinājuma fāzē. Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24. Efektivitāte noteikta, lietojot divas neatkarīgas skalas, pēc kurām veica regulāru novērtēšanu 6 mēnešus ilgā terapijas periodā, kā redzams tālāk 5. tabulā: ADAS-Cog (izziņas spējas mērījums) un vispārējais ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*) mērījums.

5. tabula

| Ar Parkinsona slimību saistīta demence                        | ADAS-Cog<br>Rivastigmīns                 | ADAS-Cog<br>Placebo | ADCS-CGIC<br>Rivastigmīns | ADCS-CGIC<br>Placebo |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>ITT + RDO grupa</b>                                        | (n=329)                                  | (n=161)             | (n=329)                   | (n=165)              |
| Vidēji ± SN                                                   | 23,8 ± 10,2                              | 24,3 ± 10,5         | n/p                       | n/p                  |
| Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN                                    | <b>2,1 ± 8,2</b>                         | -0,7 ± 7,5          | <b>3,8 ± 1,4</b>          | 4,3 ± 1,5            |
| Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo | 2,88 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup> |                     | n/p<br>0,007 <sup>2</sup> |                      |
| <b>ITT - LOCF grupa</b>                                       | (n=287)                                  | (n=154)             | (n=289)                   | (n=158)              |
| Vidēji ± SN                                                   | 24,0 ± 10,3                              | 24,5 ± 10,6         | n/p                       | n/p                  |
| Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN                                    | <b>2,5 ± 8,4</b>                         | -0,8 ± 7,5          | <b>3,7 ± 1,4</b>          | 4,3 ± 1,5            |
| Terapijas korekcijas                                          |                                          |                     |                           |                      |

| Ar Parkinsona slimību saistīta demence   | ADAS-Cog Rivastigmīns                    | ADAS-Cog Placebo | ADCS-CGIC Rivastigmīns     | ADCS-CGIC Placebo |
|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|----------------------------|-------------------|
| izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo | 3,54 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup> |                  | n/p<br><0,001 <sup>2</sup> |                   |

<sup>1</sup> ANCOVA, par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mērījumu izmantojot kā kovarianci. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

<sup>2</sup> Vidējie dati liecina par piemērotību, kategoriskā analīze veikta, izmantojot van Elteren testu ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (iepriekš veikta pēdējā novērošana)

Lai gan terapijas efektivitāte tika novērota visās pētījuma pacientu grupās, izvērtējot datus, novēroja, ka lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 6. tabulu).

6. tabula

| Ar Parkinsona slimību saistīta demence                        | ADAS-Cog Rivastigmīns                                        | ADAS-Cog Placebo | ADCS-CGIC Rivastigmīns                                 | ADCS-CGIC Placebo |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                               | <b>Pacienti ar redzes halucinācijām</b>                      |                  | <b>Pacienti bez redzes halucinācijām</b>               |                   |
| <b>ITT + RDO grupa</b>                                        | (n=107)                                                      | (n=60)           | (n=220)                                                | (n=101)           |
| Vidēji ± SN                                                   | 25,4 ± 9,9                                                   | 27,4 ± 10,4      | 23,1 ± 10,4                                            | 22,5 ± 10,1       |
| Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN                                    | <b>1,0 ± 9,2</b>                                             | -2,1 ± 8,3       | <b>2,6 ± 7,6</b>                                       | 0,1 ± 6,9         |
| Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo | 4,27 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                      |                  | 2,09 <sup>1</sup><br>0,015 <sup>1</sup>                |                   |
|                                                               | <b>Pacienti ar vidēji smagas formas demenci (MMSE 10-17)</b> |                  | <b>Pacienti ar vieglas formas demenci (MMSE 18-24)</b> |                   |
| <b>ITT + RDO grupa</b>                                        | (n=87)                                                       | (n=44)           | (n=237)                                                | (n=115)           |
| Vidēji ± SN                                                   | 32,6 ± 10,4                                                  | 33,7 ± 10,3      | 20,6 ± 7,9                                             | 20,7 ± 7,9        |
| Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN                                    | <b>2,6 ± 9,4</b>                                             | -1,8 ± 7,2       | <b>1,9 ± 7,7</b>                                       | -0,2 ± 7,5        |
| Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo | 4,73 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                      |                  | 2,14 <sup>1</sup><br>0,010 <sup>1</sup>                |                   |

<sup>1</sup> ANCOVA, par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mērījumu izmantojot kā kovarianci. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās)

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt rivastigmīna pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās Alzheimer demences terapijai un demences terapijai pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Absorbcija

Rivastigmīns ātri un pilnīgi absorbējas. Tā augstākā koncentrācija iestājas aptuveni pēc 1 stundas. Rivastigmīna un tā mērķa fermenta mijiedarbības rezultātā vielas biopieejamība ir aptuveni 1,5 reizes lielāka, nekā gaidāms, palielinot devu. 3 mg lielas devas absolūtā biopieejamība ir aptuveni  $36 \pm 13\%$ . Rivastigmīna ieņemšana kopā ar barību aizkavē absorbciju ( $t_{\max}$ ) par 90 minūtēm, samazina  $C_{\max}$  un par aptuveni 30% palielina AUC.

### Izkliede

Rivastigmīna saistība ar olbaltumvielām ir aptuveni 40%. Tas viegli šķērso hematoencefālisko barjeru. Šķīstamais izkļiedes tilpums ir robežās no 1,8 līdz 2,7 l/kg.

### Biotransformācija

Rivastigmīns ātri un plaši metabolizējas (tā plazmas pusperiods ir aptuveni 1 stunda). Primārais vielmaiņas process, kā rezultātā rodas dekarbamilēts metabolīts, ir hidrolīze, kur mediators ir holīnesterāze. *In vitro* šis vielmaiņas produkts acetilholīnesterāzi inhibē minimāli (<10%).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiska mijiedarbība ar zālēm, ko metabolizē šādi citohromu izoenzīmi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 vai CYP2B6. Pamatojoties uz pierādījumiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, galvenie citohroma P450 izofermenti rivastigmīna vielmaiņas procesos piedalās minimāli. Pēc 0,2 mg lielas intravenozas rivastigmīna devas tā kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 130 l/h. Pēc 2,7 mg intravenozas devas tas samazinās līdz 70 l/h.

### Eliminācija

Urīnā neizmainītu rivastigmīnu nekonstatē. Galvenais preparāta izvades veids ir vielmaiņas produktu ekskrēcija caur nierēm. Pēc ar  $^{14}\text{C}$  iezīmēta rivastigmīna ievades ekskrēcija caur nierēm ir ātra un gandrīz pilnīga (>90% 24 stundu laikā). Mazāk kā 1% ievadītās devas izdalās ar fecēm. Pacientiem ar Alzheimeru slimību rivastigmīna vai dekarbamilētā vielmaiņas produkta kumulāciju nenovēro.

Populācijas farmakokinētikas analīze parādīja, ka nikotīna lietošana palielina perorāli lietota rivastigmīna klīrensu par 23% pacientiem ar Alzheimeru slimību (n=75 smēķētājiem un 549 nesmēķētājiem) pēc rivastigmīna perorālu kapsulu lietošanas devās līdz 12 mg/dienā.

### Gados vecāki pacienti

Lai gan gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jauniem, veseliem brīvprātīgajiem, rivastigmīna biopieejamība ir augstāka, pētot pacientus ar Alzheimeru slimību, kuru vecums ir no 50 līdz 92 gadiem, pierādījumi par biopieejamības izmaiņām, palielinoties pacienta vecumam, nav iegūti.

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{\max}$  ir par aptuveni 60%, bet AUC – vairāk kā divas reizes lielāks kā veseliem cilvēkiem.

### Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar veselu cilvēku, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{\max}$  un AUC ir aptuveni divas reizes lielāki, tomēr smagu nieru darbības traucējumu gadījumā  $C_{\max}$  un AUC izmaiņas nenovēro.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar žurkām, pelēm un suņiem uzrāda vienīgi efektus, kas saistīti ar pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību. Toksiska ietekme uz mērķa orgāniem nav novērota. Sakarā ar izmantoto dzīvnieku modeļu jutību iedarbības uz cilvēku drošības robeža netika sasniegta.

Izņemot hromosomu aberācijas testu ar cilvēka perifērajiem leukocītiem, izmantojot preparāta iedarbību, kas  $10^4$  reizes pārsniedz maksimālo klīniskajā praksē izmantojamo iedarbību, standarta *in*

*vivo* un *in vitro* testu komplektā mutagēna rivastigmīna iedarbība nav konstatēta. Arī kodoliņu testa *in vivo* rezultāti ir negatīvi. Arī galvenais metabolīts NAP226-90 neuzrādīja genotoksisku potenciālu.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par preparāta karcinogenitāti nav iegūti, lai gan rivastigmīna un tā vielmaiņas produktu iedarbība bija vājāka kā cilvēkam. Standartizējot pēc ķermeņa virsmas laukuma, rivastigmīna un tā vielmaiņas produktu iedarbība bija aptuveni vienāda ar maksimālo cilvēkam ieteikto devu — 12 mg dienā. Tomēr, salīdzinot ar maksimālo devu cilvēkam, dzīvnieki saņēma aptuveni 6 reizes lielāku devu.

Rivastigmīns šķērso dzīvnieku placentāro barjeru un izdalās mātes pienā. Pētot perorālu devu ietekmi uz grūsnām žurkām un trušiem, preparāta teratogenitāte nav pierādīta. Perorālos pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novēroti nevēlami rivastigmīna blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti un reproduktīvo funkciju, gan vecāku paaudzē, gan vecāku pēcnācējiem.

Pētījumā ar trušiem rivastigmīnam bija konstatēts viegls acu/ģlotādas kairinātāja potenciāls.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Rivastigmīne Sandoz 1,5 mg cietās kapsulas:

Kapsulas apvalks:

- Želatīns
- Titāna dioksīds (E171)
- Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Kapsulas saturs:

- Mikrokristāliskā celuloze
- Magnija stearāts
- Hipromeloze
- Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Iespiedkrāsa:

- Šellaka
- Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Rivastigmīne Sandoz 3 mg un 6 mg cietās kapsulas:

Kapsulas apvalks:

- Želatīns
- Titāna dioksīds (E171)
- Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
- Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Kapsulas saturs:

- Mikrokristāliskā celuloze
- Magnija stearāts
- Hipromeloze
- Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Iespiedkrāsa:

- Šellaka
- Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Rivastigmīne Sandoz 4,5 mg cietās kapsulas:

Kapsulas apvalks:

- Želatīns
- Titāna dioksīds (E171)
- Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
- Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Kapsulas saturs:

- Mikrokristāliskā celuloze
- Magnija stearāts
- Hipromeloze
- Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Iespiedkrāsa:

- Šellaka
- Titāna dioksīds (E171)

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

- Caurspīdīgas PVH plēves ar zilu pārklājošu foliju blisteri ar 14 kapsulām. Katrā kārbā 2, 4 vai 8 blisteri.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg cietās kapsulas:

EU/1/09/599/001

EU/1/09/599/002

EU/1/09/599/003

Rivastigmine Sandoz 3 mg cietās kapsulas:

EU/1/09/599/005  
EU/1/09/599/006  
EU/1/09/599/007

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg cietās kapsulas:

EU/1/09/599/009  
EU/1/09/599/010  
EU/1/09/599/011

Rivastigmine Sandoz 6 mg cietās kapsulas:

EU/1/09/599/013  
EU/1/09/599/014  
EU/1/09/599/015

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 11/12/2009

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 11/07/2014

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
U<http://www.ema.europa.eu/U>.



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kā daudzums atbilst 2 mg rivastigmīna (*rivastigmine*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Dzidrs, dzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas Alzheimerā slimības terapija.

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas demences terapija pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jākontrolē ārstam ar Alzheimerā demences vai ar Parkinsona slimību saistītas demences diagnostikas un terapijas pieredzi. Slimību diagnosticē, ievērojot pašlaik spēkā esošās vadlīnijas. Terapiju ar rivastigmīnu atļauts sākt tikai tad, ja ir pieejams aprūpes speciālists, kam ir iespēja regulāri kontrolēt, vai pacients zāles arī lieto.

#### Devas

Rivastigmīna šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto divas reizes dienā – kopā ar rīta un vakara ēdienreizi. Lietošanai ordinētais šķīduma daudzums no pudeles jāņem, izmantojot zāļu pudelei pievienoto šļirci. Rivastigmīna šķīdumu ir atļauts ieņemt tieši no šļirces. Rivastigmīna šķīdumu iekšķīgai lietošanai un rivastigmīna kapsulas, nodrošinot, ka tiek ieņemta vienāda deva, ir atļauts savstarpēji mainīt.

#### Sākuma deva

1,5 mg divas reizes dienā.

#### Devas titrēšana (pielāgošana)

Sākuma deva ir 1,5 mg divas reizes dienā. Ja šai devai ir laba panesamība vismaz divas nedēļas, to var paaugstināt līdz 3 mg divas reizes dienā. Sekojoša devas paaugstināšana līdz 4,5 mg un pēc tam līdz 6 mg divas reizes dienā, arī pamatojas uz lietotās devas labu panesamību, un to var apsvērt vismaz pēc divu nedēļu iepriekšējās devas lietošanas.

Ja terapijas laikā tiek novērotas blakusparādības (t.i., šķēbināšana, vemšana, sāpes vēderā vai apetītes zudums), ķermeņa masas samazināšanās vai ekstrapiramidālo simptomu pasliktināšanās (piemēram, trīce) pacientiem ar Parkinsona slimības izraisītu demenci, tās var reaģēt uz vienas vai vairāku devu izlaišanu. Ja blakusparādības pastāv, dienas deva uz laiku ir jāsamazina līdz iepriekšējai devai, kuras panesamība ir laba, vai arī terapija jāpārtrauc.

#### Uzturošā deva

Efektīva ir 3–6 mg liela preparāta deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu preparāta terapeitisko efektivitāti, pacientiem ir jādod visaugstākā maksimālā panesamā deva. Ieteicamā maksimālā dienas deva ir 6 mg divas reizes dienā.

Uzturošo terapiju iespējams turpināt, kamēr vien pacientam saglabājas terapeitiskais efekts. Tādēļ rivastigmīna lietošanas sniegtais klīniskais ieguvums ir regulāri jāpārvērtē, jo īpaši, ja pacients lieto mazāk kā 3 mg preparāta divas reizes dienā. Ja 3 mēnešu laikā uzturošās devas terapija pacientam nenodrošina pietiekamu demences simptomu samazinājumu, terapija ir jāpārtrauc. Nepieciešamība pārtraukt terapiju ir jāapsver arī tad, kad vairs netiek saņemti tās efektivitātes pierādījumi.

Individuālu pacienta reakciju uz rivastigmīnu nav iespējams paredzēt. Tomēr lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi, lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolēti terapijas efektivitātes pētījumi, kuru ilgums pārsniedz 6 mēnešus, nav veikti.

#### Terapijas atsākšana

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par trīs dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg preparāta divas reizes dienā. Devu pielāgo, kā norādīts iepriekš.

#### Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā preparāta iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes preparātu, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem var biežāk rasties no devas atkarīgas blakusparādības.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tomēr rivastigmīna iekšķīgi lietojamo šķīdumu var lietot šajā pacientu populācijā, ja tiek veikta stingra uzraudzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Rivastigmīns nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā Alzheimerā slimības terapijai.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu rivastigmīnu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē reakcijas aplikācijas vietā pēc rivastigmīna plāksterā lietošanas, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nevēlamo blakusparādību gadījumu biežums un smaguma pakāpe parasti pieaug, palielinot preparāta devas. Lai samazinātu nevēlamo blakusparādību (piemēram, vemšanas) iespēju, gadījumā, ja terapija ir pārtraukta uz vairāk kā trīs dienām, tā ir jāatsāk ar 1,5 mg devu divas reizes dienā.

Rivastigmīna plāksterā lietošana var izraisīt reakcijas aplikācijas vietā, un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Šīs reakcijas pašas par sevi neliecina par sensitizāciju. Tomēr rivastigmīna plāksterā lietošana var izraisīt alerģisku kontaktdermatītu.

Alerģiska kontaktdermatīta iespējamība jāapsver, ja reakcijas aplikācijas vietā izplatās tālāk par plāksteru robežām, ja pazīmes liecina par vietējo reakciju pastiprināšanos (piemēram, eritēmas pastiprināšanās, tūska, pūtītes, pūslīši) un ja 48 stundu laikā pēc plāksteru noņemšanas simptomi būtiski nesamazinās. Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pēc rivastigmīna plāksteru lietošanas attīstās reakcijas aplikācijas vietā, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu, un kuriem joprojām nepieciešama ārstēšana ar rivastigmīnu, pēc negatīvu alerģijas pārbažu rezultātu saņemšanas un rūpīgas medicīniskas kontroles apstākļos jāveic terapijas maiņa uz ārstēšanu ar rivastigmīna iekšķīgi lietojamām zāļu formām. Iespējams, ka daži pacienti, kuriem pēc rivastigmīna plāksteru lietošanas ir attīstījusies paaugstināta jutība pret rivastigmīnu, nevarēs lietot nevienu rivastigmīna zāļu formu.

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos ziņots par alerģisku dermatītu (diseminētu) pacientiem, lietojot rivastigmīnu neatkarīgi no lietošanas veida (iekšķīgi, transdermāli). Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti un viņu aprūpētāji atbilstoši jāinformē.

Devas pielāgošana: Nevēlamas blakusparādības (piemēram, hipertensija un halucinācijas pacientiem ar Alzheimeru demenci un ekstrapiramidālo simptomu pasliktināšanos, īpaši trīcī, pacientiem ar Parkinsona slimības saistītu demenci) tiek novērotas drīz pēc devas palielināšanas. Tās var reaģēt uz devas samazināšanu. Citos gadījumos rivastigmīna terapija ir bijusi pārtraukta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja, ir atkarīgi no devas un var attīstīties, uzsākot terapiju un/vai palielinot devu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm šīs nevēlamās blakusparādības novēro biežāk. Pacientiem, kuriem attīstās ilgstošas vemšanas vai caurejas izraisītas dehidratācijas pazīmes vai simptomi, ja stāvoklis savlaicīgi diagnosticēts un ārstēts, jāveic intravenoza šķidruma ievade un devas samazināšana vai pārtraukšana. Dehidratācija var būt saistīta ar smagām komplikācijām.

Pacientiem ar Alzheimeru slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tai skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar pacientu ķermeņa masas samazinājumu. Terapijas laikā ir jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Gadījumā, ja attīstās spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju, kā minēts 4.2. apakšpunktā. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādi gadījumi konstatēti pārsvarā pēc devas palielināšanas vai gadījumos, kad lietotas lielas rivastigmīna devas.

Rivastigmīns uzmanīgi jāordinē pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu vai impulsu pārvades traucējumiem (sinoatriāla blokāde, atrioventrikulāra blokāde) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar noteiktiem holīnesterāzes inhibitoriem, tostarp rivastigmīnu, elektrokardiogrammā var konstatēt QT intervāla pagarināšanos. Rivastigmīns var izraisīt bradikardiju, kas rada *torsade de pointes* rašanās risku, galvenokārt pacientiem ar riska faktoriem. Piesardzība jāievēro pacientiem ar jau esošu vai ģimenes anamnēzē novērotu QTc pagarināšanos vai kuriem ir lielāks risks saslimt ar *torsade de pointes*; piemēram, tiem, kuriem ir nekompensēta sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, bradikardija, nosliece uz hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, vai kuri vienlaikus lieto zāles, kas inducē QT intervāla pagarināšanos un/vai *torsade de pointes*. Var būt nepieciešama arī klīniska uzraudzība (EKG) (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktā).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju. Ja ar preparātu ārstē pacientus ar aktīvu kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu, kā arī, ja tie ir tendēti uz minēto stāvokļu attīstību, ir jāievēro piesardzība.

Holīnesterāzes inhibitori piesardzīgi jāordinē pacientiem, kam anamnēzē ir astma vai obstruktīvas plaušu slimības.

Holinomimētiskās vielas var izraisīt vai saasināt urīnceļu aizsprostojumu un lēkmes. Ārstējot šādi predisponētus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Viena no Rivastigmīna Sandoz šķīduma iekšķīgai lietošanai palīgvielām ir nātrija benzoāts. Benzoscābe ir viegls ādas, acu un gļotādu kairinātājs.

Rivastigmīna lietošana pacientiem ar smagu Alcheimera slimības izraisītu demenci vai ar Parkinsona slimību saistītu demenci smagā formā, cita veida demenci, kā arī atmiņas traucējumiem (piemēram, vecuma izraisītu izziņas spējas samazinājumu), nav pētīta, un tādēļ to nav ieteicams lietot šai pacientu grupā.

Tāpat kā citi holinomimētiskie līdzekļi, rivastigmīns var saasināt vai izraisīt ekstrapiramidālus simptomus. Pacientiem ar Parkinsona slimību saistītu demenci novērota stāvokļa pasliktināšanās (ieskaitot bradikinēziju, diskinēziju, kustību koordinācijas traucējumus) un pieaugoša trīces intensitāte vai biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos šie traucējumi noveda pie terapijas pārtraukšanas (piemēram, trīces dēļ rivastigmīna grupā terapija tika pārtraukta 1,7% pacientu, salīdzinot ar 0% placebo grupā). Šo blakusparādību gadījumā ieteicams veikt klīnisku novērošanu.

#### Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Stingri jāievēro dozēšanas rekomendācijas devu titrēšanai atbilstoši individuālai panesībai. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr rivastigmīnu drīkst lietot šajā pacientu grupā un nepieciešams veikt rūpīgu kontroli.

Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ.

#### Rivastigmīna Sandoz satur benzoāta sāli un nātriju

Šīs zāles satur 1 mg nātrija benzoāta katrā iekšķīgi lietojama šķīduma mililitrā.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā iekšķīgi lietojama šķīduma mililitrā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kā holīnesterāzes inhibitors, anestēzijas laikā rivastigmīns var pastiprināt sukcinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Lietojot anestēzijas līdzekļus, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas korekciju vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikas īpatnības un iespējamās aditīvos efektus, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holinomimētiskām vielām. Rivastigmīns varētu traucēt arī antiholīnērgisko zāļu (piem., oksibutinīna, tolterodīna) iedarbību.

Kombinētas dažādu bēta blokatoru (tostarp atenolola) un rivastigmīna lietošanas gadījumā ziņots par aditīviem efektiem, kas izraisa bradikardiju (kas var izraisīt arī ģīboni). Paredzams, ka ar lielāku risku ir saistīti sirds un asinsvadu bēta blokatori, bet ir saņemti ziņojumi arī par pacientiem, kuri lieto citus bēta blokatorus. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja rivastigmīns tiek kombinēts ar bēta blokatoriem un arī citiem bradikardiju izraisošiem līdzekļiem (piem., III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem, kalcija kanālu antagonistiem, uzpīrkstītes glikozīdu, pilokarpīnu).

Tā kā bradikardija ir *torsade de pointes* rašanās riska faktors, kombinējot rivastigmīnu ar zālēm, kas inducē QTc pagarināšanos, vai *torsade de pointes* izraisošām zālēm, piemēram, antipsihotiskajiem līdzekļiem, t.i. dažiem fenotiazīniem (hlorpromazīnu, levomepromazīnu), benzamīdiem (sulpirīdu, sultoprīdu, amisulprīdu, tiapīdu, veraliprīdu), pimoziīdu, haloperidolu, droperidolu, cisapīdu, citalopramu, difemanilu, eritromicīnu IV, halofantrīnu, mizolastīnu, metadonu, pentamidīnu un moksifloksacīnu jāievēro piesardzība un var būt nepieciešama klīniskā novērošana (EKG).

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem farmakokinētiska mijiedarbība starp rivastigmīnu un digoksīnu, varfarīnu, diazepāmu vai fluoksetīnu nav novērota. Varfarīna inducētā protrombīna laika palielināšanās nav saistīta ar rivastigmīna lietošanu. Pēc vienlaicīgas digoksīna un rivastigmīna lietošanas nevēlamu ietekmi uz sirds impulsu pārvadi nenovēro.

Ievērojot preparāta vielmaiņas procesa īpatnības, metaboliska rakstura mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama, lai gan rivastigmīns var inhibēt citu vielu vielmaiņas procesus, kuros ir iesaistīta butirilholīnesterāze.

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Grūšņiem dzīvniekiem rivastigmīns un/vai tā metabolīti šķērso placentāro barjeru. Nav zināms, vai tas notiek arī cilvēkiem. Klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

##### Barošana ar krūti

Rivastigmīns izdalās dzīvnieku pienā. Vai rivastigmīns izdalās mātes pienā cilvēkiem, nav zināms, tādēļ sievietēm, kuras lieto rivastigmīnu, bērnu zīdīt nav atļauts.

##### Fertilitāte

Žurkām netika novēroti nevēlami rivastigmīna blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti vai reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivastigmīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Alcheimera slimība var pakāpeniski vājināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Turklāt, rivastigmīns var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā, kad palielina preparāta devu. Tā rezultātā rivastigmīns maz ietekmē vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādējādi pacientu ar demenci, kuri saņem rivastigmīnu, spēja turpināt vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ir jāvērtē ārstējošajam ārstam, izmantojot parastās metodes.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītā preparāta lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības (NB) izpaužas kuņģa-zarnu traktā – tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%). Īpaši iespējamas tās ir laikā, kad pielāgo preparāta devu. Klīniskajos pētījumos ir konstatēts, ka attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā un ķermeņa masas zudumu, sieviešu dzimuma pacientēs, salīdzinot ar vīriešiem, ir jutīgākas.

##### Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

1. tabulā un 2. tabulā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma iedalījuma. Biežuma iedalījumam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Turpmāk nosauktās nevēlamās blakusparādības (skatīt. 1. tabulu) ir novērotas ar rivastigminu ārstētiem Alzheimerā demences slimniekiem.

**1. tabula**

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b><br>Ļoti reti                                                                                          | Urīnceļu infekcijas                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Nav zināmi                                                            | Anoreksija<br>Apetītes mazināšanās<br>Dehidratācija                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Psihiskie traucējumi</b><br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk<br>Retāk<br>Ļoti reti<br>Nav zināmi                            | Uzbudinājums<br>Apjukums<br>Trauksme<br>Murgi<br>Bezmiegs<br>Depresija<br>Halucinācijas<br>Agresivitāte, nemiers                                                                                                                                                  |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk<br>Reti<br>Ļoti reti<br><br>Nav zināmi               | Reiboņi<br>Galvassāpes<br>Miegainība<br>Trīce<br>Sinkopes<br>Krampji<br>Ekstrapiramidāli simptomi (tostarp Parkinsona slimības pasliktinājumu)<br>Pleiototonuss (Pizas sindroms)                                                                                  |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b><br>Reti<br>Ļoti reti<br><br>Nav zināmi                                                                | Stenokardija<br>Sirds aritmija (piemēram, bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija un tahikardija)<br>Sinusa mezgla vājuma sindroms                                                                                                     |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b><br>Ļoti reti                                                                                       | Hipertensija                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Ļoti bieži<br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Reti<br>Ļoti reti<br>Ļoti reti<br>Nav zināmi | Slikta dūša<br>Vemšana<br>Caureja<br>Sāpes vēderā un dispepsija<br>Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla<br>Asiņošana kuņģa-zarnu traktā<br>Pankreatīts<br>Dažos gadījumos novēroja smagu vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Retāk<br>Nav zināmi                                                             | Aknu darbības analīžu parametru palielinājums<br>Hepatīts                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži<br>Reti<br>Nav zināmi                                                                     | Hiperhidroze<br>Izsitumi<br>Nieze, alerģisks dermatīts (diseminēts)                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                       |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk | Vājums un astēnija<br>Savārgums<br>Kritieni |
| <b>Izmeklējumi</b><br>Bieži                                                           | Ķermeņa masas zudums                        |

Pēc rivastigmīna transdermālo plāksteru lietošanas vēl novērotas šādas blakusparādības: delīrijs, paaugstināta ķermeņa temperatūra, apetītes mazināšanās, urīna nesaturēšana (bieži), psihomotora hiperaktivitāte (retāk), eritēma, nātrene, pūslīši, alerģisks kontaktdermatīts (nav zināmi).

2. tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar rivastigmīna kapsulām ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

## 2. tabula

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b><br>Bieži<br>Bieži                                                                                     | Apetītes mazināšanās<br>Dehidratācija                                                                                                                                                                       |
| <b>Psihiskie traucējumi</b><br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Nav zināmi                                                        | Bezmiegs<br>Trauksme<br>Nemiers<br>Redzes halucinācijas<br>Depresija<br>Agresivitāte                                                                                                                        |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Retāk<br>Nav zināmi | Trīce<br>Reibonis<br>Miegainība<br>Galvassāpes<br>Parkinsona slimība (pasliktināšanās)<br>Bradikinēzija<br>Diskinēzija<br>Hipokinēzija<br>Muskuļu rigiditāte<br>Distonija<br>Pleiototonuss (Pizas sindroms) |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b><br>Bieži<br>Retāk<br>Retāk<br>Nav zināmi                                                                    | Bradikardija<br>Kambaru fibrilācija<br>Atrioventrikulāra blokāde<br>Sinusa mezgla vājuma sindroms                                                                                                           |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži<br>Retāk                                                                                        | Hipertensija<br>Hipotensija                                                                                                                                                                                 |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži                                                   | Slikta dūša<br>Vemšana<br>Caureja<br>Sāpes vēderā un dispepsija<br>Siekalu hipersekrēcija                                                                                                                   |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Nav zināmi                                                                            | Hepatīts                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                     |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži<br>Nav zināmi                                         | Hiperhidroze<br>Alerģisks dermatīts (diseminēts)                        |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži | Kritieni<br>Vājums un astēnija<br>Gaitas traucējumi<br>Parkinsona gaita |

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar Parkinsona slimību saistītu demenci, kurus ārstēja ar rivastigmīna transdermālajiem plāksteriem, kā nevēlamu blakusparādību novēroja uzbudinājumu (bieži).

3. tabulā norādīts pacientu skaits un procentuālais daudzums no specifiska 24 nedēļu klīniskā pētījuma ar rivastigmīnu pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence, ar iepriekš noteiktām blakusparādībām, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos.

### 3. tabula

| <b>Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos pacientiem, kam ir ar Parkinsona slimību saistīta demence</b> | <b>Rivastigmīns<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Pētītie pacienti kopā                                                                                                                                                  | 362 (100)                     | 179 (100)                |
| Pacienti ar iepriekš noteiktām blakusparādībām kopā                                                                                                                    | 99 (27,3)                     | 28 (15,6)                |
| Trīce                                                                                                                                                                  | 37 (10,2)                     | 7 (3,9)                  |
| Kritiens                                                                                                                                                               | 21 (5,8)                      | 11 (6,1)                 |
| Parkinsona slimība (pasliktināšanās)                                                                                                                                   | 12 (3,3)                      | 2 (1,1)                  |
| Siekalu hipersekrēcija                                                                                                                                                 | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Diskinēzija                                                                                                                                                            | 5 (1,4)                       | 1 (0,6)                  |
| Parkinsonisms                                                                                                                                                          | 8 (2,2)                       | 1 (0,6)                  |
| Hipokinēzija                                                                                                                                                           | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Kustību traucējumi                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Bradikinēzija                                                                                                                                                          | 9 (2,5)                       | 3 (1,7)                  |
| Distonija                                                                                                                                                              | 3 (0,8)                       | 1 (0,6)                  |
| Patoloģiska gaita                                                                                                                                                      | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Muskuļu rigiditāte                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Līdzsvara traucējumi                                                                                                                                                   | 3 (0,8)                       | 2 (1,1)                  |
| Skeleta muskuļu stīvums                                                                                                                                                | 3 (0,8)                       | 0                        |
| Drebuļi                                                                                                                                                                | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Motorā disfunkcija                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

### 4.9 Pārdozēšana

#### Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem 24 stundas pēc pārdozēšanas.

Vidēji smagas saindēšanās gadījumā ziņots par holīnerģisku toksicitāti ar muskarīna tipa simptomiem, piemēram, miozi, pietvīkumu, gremošanas traucējumiem, tostarp sāpēm vēderā, sliktu dūšu, vemšanu un caureju, bradikardiju, bronhospazmām un palielinātu bronhu sekrēciju, pastiprinātu svīšanu, patvaļīgu urināciju un/vai defekāciju, acu asarošanu, hipotensiju un pastiprinātu siekalu izdalīšanos.



Smagākos gadījumos var attīstīties nikotīna tipa efekti, piemēram, muskuļu vājums, fascikulācijas, krampji un elpošanas apstāšanās ar iespējamu letālu iznākumu.

Papildus ir bijuši reiboņa, trīces, galvassāpju, miegainības, apjukuma, hipertensijas, halucināciju un savārguma pēcreģistrācijas gadījumi.

#### Pārvaldība

Tā kā rivastigmīna plazmas pusperiods ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, preparāta asimptomātiskas pārdozēšanas gadījumā ir ieteicams turpmāko 24 stundu laikā nākamās rivastigmīna devas neieņemt. Ja pārdozēšana ir izraisījusi smagu nelabumu un vemšanu, ir jāapsver nepieciešamība lietot antiemētiskos preparātus. Nepieciešamības gadījumā, parādoties citām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša simptomātiska terapija.

Masīvas pārdozēšanas gadījumā var lietot atropīnu. Ieteicamā sākuma deva ir 0,03 mg/kg atropīna intravenozi. Nākamo atropīna devu lielums ir atkarīgs no pacienta klīniskās reakcijas. Kā antidotu izmantot skopolamīnu nav ieteicams.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiķi, antiholīnesterāzes, ATĶ kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitors. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnerģisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnerģisko nervu impulsu pārraidi. Tādējādi rivastigmīns var uzlabot izziņas spējas, kur mediators ir acetilholīns, deficīta stāvokli ar Alzheimeru un Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā.

Rivastigmīns mijiedarbojas ar mērķa fermentiem un veido kovalenti saistītus kompleksus, kas fermentus uz laiku inaktivē. Jaunam, veselam cilvēkam perorāla, 3 mg liela preparāta deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc preparāta ieņemšanas acetilholīnesterāzes (*acetylcholinesterase* - AChE) aktivitāti CSŠ (cerobraspinālajā šķidrumā) samazina par aptuveni 40%. Sākotnējā līmenī fermenta aktivitāte atjaunojas aptuveni 9 stundas pēc tam, kad ir bijusi sasniegta maksimālā inhibīcijas pakāpe. Pacienti ar Alzheimeru slimību AChE inhibīcija CSŠ ar rivastigmīnu, ja deva ir līdz pat 6 mg divas reizes dienā (lielākā testētā deva), ir atkarīga no tā devas lieluma. Butirilholīnesterāzes aktivitātes inhibīcija CSŠ 14 pacientiem ar Alzheimeru slimību, kurus ārstēja ar rivastigmīnu, bija līdzīga AChE inhibīcijai.

#### Alzheimeru demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ir pierādīta, izmantojot trīs neatkarīgus, šajā nozarē izmantotus vērtēšanas testus, ko periodiski veica 6 mēnešus ilgo terapijas periodu laikā. Šie testi ir ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alzheimeru slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, Klīnicista intervijā noskaidroto pārmaiņu radītais iespaids, vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (*Progressive Deterioration Scale*, Slimības progresijas paasinājuma skala, aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, māsaimniecības darbību, kā iepirkšanās, spēja orientēties apkārtējā vidē un darbību, kas saistītas ar finansēm, u.t.t.), vērtējums.

Pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24.

Veikti trīs pivotāli 26 nedēļu, daudzcentru pētījumi vieglas vai vidēji smagas Alzheimerā slimības pacientiem, divos no tiem tika lietotas elastīgas devas. Šo pētījumu rezultāti, kas iegūti no pacientiem, kuriem novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanu, ir apkopoti 4. tabulā. (turpmāk). Šajos pētījumos klīniski atbilstošs uzlabojums tika definēts kā *a priori* ne mazāk kā 4 punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, CIBIC-Plus uzlabojums vai ne mazāk kā 10% liels PDS uzlabojums.

Turklāt, tabulā ir iekļauta arī reakcijas *post-hoc* definīcija. Sekundārās definīcijas gadījumā nepieciešams 4 vai vairāk punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, kā arī, lai nevājinātos CIBIC-Plus un PDS rezultāti. Vidējā preparāta dienas deva pētījuma dalībniekiem, kas tika iekļauti 6 līdz 12 mg grupā, atbilstoši šai definīcijai bija 9,3 mg. Ir būtiski atzīmēt, ka šīs indikācijas gadījumā faktori atšķiras, un tiešs atšķirīgu zāļu lietošanas rezultātu salīdzinājums šai gadījumā nav derīgs.

4. tabula

|                                                                           | Pacienti (%), kam novēro klīniski nozīmīgu reakciju |                  |                                  |                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
|                                                                           | Ārstētie pacienti                                   |                  | Pēdējās kontroles rezultāti      |                  |
| Reakcijas vērtējuma kritērijs                                             | Rivastigmīns<br>6–12 mg<br>N=473                    | Placebo<br>N=472 | Rivastigmīns<br>6–12 mg<br>N=379 | Placebo<br>N=444 |
| ADAS-Cog: uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti                                 | 21***                                               | 12               | 25***                            | 12               |
| CIBIC-Plus: uzlabojums                                                    | 29***                                               | 18               | 32***                            | 19               |
| PDS: ne mazāk kā 10% uzlabojums                                           | 26***                                               | 17               | 30***                            | 18               |
| ADAS-Cog uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti, nepasliktinās CIBIC-Plus un PDS | 10*                                                 | 6                | 12**                             | 6                |

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

#### Ar Parkinsona slimību saistītas demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ar Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā pierādīta 24 nedēļu daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pamatpētījumā un tā 24 nedēļu atklātā pagarinājuma fāzē. Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24. Efektivitāte noteikta, lietojot divas neatkarīgas skalas, pēc kurām veica regulāru novērtēšanu 6 mēnešus ilgā terapijas periodā, kā redzams tālāk 5. tabulā: ADAS-Cog (izziņas spējas mērījums) un vispārējais ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*) mērījums.

5. tabula

| Ar Parkinsona slimību saistīta demence                           | ADAS-Cog<br>Rivastigmīns                 | ADAS-Cog<br>Placebo | ADCS-CGIC<br>Rivastigmīns | ADCS-CGIC<br>Placebo |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>ITT + RDO grupa</b>                                           | (n=329)                                  | (n=161)             | (n=329)                   | (n=165)              |
| Vidēji ± SN                                                      | 23,8 ± 10,2                              | 24,3 ± 10,5         | n/p                       | n/p                  |
| Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN                                       | <b>2,1 ± 8,2</b>                         | -0,7 ± 7,5          | <b>3,8 ± 1,4</b>          | 4,3 ± 1,5            |
| Terapijas korekcijas izmaiņa<br>p vērtība, salīdzinot ar placebo | 2,88 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup> |                     | n/p<br>0,007 <sup>2</sup> |                      |
| <b>ITT - LOCF grupa</b>                                          | (n=287)                                  | (n=154)             | (n=289)                   | (n=158)              |
| Vidēji ± SN                                                      | 24,0 ± 10,3                              | 24,5 ± 10,6         | n/p                       | n/p                  |
| Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN                                       | <b>2,5 ± 8,4</b>                         | -0,8 ± 7,5          | <b>3,7 ± 1,4</b>          | 4,3 ± 1,5            |
| Terapijas korekcijas                                             |                                          |                     |                           |                      |

|                                                |                                          |                            |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| izmaiņa<br>p vērtība, salīdzinot ar<br>placebo | 3,54 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup> | n/p<br><0,001 <sup>2</sup> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|

<sup>1</sup> ANCOVA, par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mērījumu izmantojot kā kovarianci. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

<sup>2</sup> Vidējie dati liecina par piemērotību, kategoriskā analīze veikta, izmantojot van Elteren testu ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (iepriekš veikta pēdējā novērošana)

Lai gan terapijas efektivitāte tika novērota visās pētījuma pacientu grupās, izvērtējot datus, novēroja, ka lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi, lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 6. tabulu).

6. tabula

| Ar Parkinsona slimību<br>saistīta demence                              | ADAS-Cog<br>Rivastigmīns                                             | ADAS-Cog<br>Placebo | ADCS-CGIC<br>Rivastigmīns                                  | ADCS-CGIC<br>Placebo |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                        | <b>Pacienti ar redzes<br/>halucinācijām</b>                          |                     | <b>Pacienti bez redzes<br/>halucinācijām</b>               |                      |
| <b>ITT + RDO grupa</b>                                                 | (n=107)                                                              | (n=60)              | (n=220)                                                    | (n=101)              |
| Vidēji ± SN                                                            | 25,4 ± 9,9                                                           | 27,4 ± 10,4         | 23,1 ± 10,4                                                | 22,5 ± 10,1          |
| Vidēji pēc<br>24 nedēļām ± SN                                          | <b>1,0 ± 9,2</b>                                                     | -2,1 ± 8,3          | <b>2,6 ± 7,6</b>                                           | 0,1 ± 6,9            |
| Terapijas korekcijas<br>izmaiņa<br>p vērtība, salīdzinot ar<br>placebo | 4,27 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                              |                     | 2,09 <sup>1</sup><br>0,015 <sup>1</sup>                    |                      |
|                                                                        | <b>Pacienti ar vidēji smagas<br/>formas demenci<br/>(MMSE 10-17)</b> |                     | <b>Pacienti ar vieglas formas<br/>demenci (MMSE 18-24)</b> |                      |
| <b>ITT + RDO grupa</b>                                                 | (n=87)                                                               | (n=44)              | (n=237)                                                    | (n=115)              |
| Vidēji ± SN                                                            | 32,6 ± 10,4                                                          | 33,7 ± 10,3         | 20,6 ± 7,9                                                 | 20,7 ± 7,9           |
| Vidēji pēc<br>24 nedēļām ± SN                                          | <b>2,6 ± 9,4</b>                                                     | -1,8 ± 7,2          | <b>1,9 ± 7,7</b>                                           | -0,2 ± 7,5           |
| Terapijas korekcijas<br>izmaiņa<br>p vērtība, salīdzinot ar<br>placebo | 4,73 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                              |                     | 2,14 <sup>1</sup><br>0,010 <sup>1</sup>                    |                      |

<sup>1</sup> ANCOVA, par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mērījumu izmantojot kā kovarianci. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās)

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt rivastigmīna pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās Alzheimer demences terapijai un demences terapijai pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Absorbcija

Rivastigmīns ātri un pilnīgi absorbējas. Tā augstākā koncentrācija iestājas aptuveni pēc 1 stundas. Rivastigmīna un tā mērķa fermenta mijiedarbības rezultātā vielas biopieejamība ir aptuveni 1,5 reizes lielāka, nekā gaidāms, palielinot devu. 3 mg lielas devas absolūtā biopieejamība ir aptuveni  $36 \pm 13\%$ . Rivastigmīna orālā šķīduma ieņemšana kopā ar barību aizkavē absorbciju ( $t_{\max}$ ) par 74 minūtēm, samazina  $C_{\max}$  par 43% un par aptuveni 9% palielina AUC.

### Izkliede

Rivastigmīna saistība ar olbaltumvielām ir aptuveni 40%. Tas viegli šķērso hematoencefālisko barjeru. Šķīstamais izkļiedes tilpums ir robežās no 1,8 līdz 2,7 l/kg.

### Biotransformācija

Rivastigmīns ātri un plaši metabolizējas (tā plazmas pusperiods ir aptuveni 1 stunda). Primārais vielmaiņas process, kā rezultātā rodas dekarbamilēts metabolīts, ir hidrolīze, kur mediators ir holīnesterāze. *In vitro* šis vielmaiņas produkts acetilholīnesterāzi inhibē minimāli (<10%).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiska mijiedarbība ar zālēm, ko metabolizē šādi citohromu izoenzīmi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 vai CYP2B6. Pamatojoties uz pierādījumiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, galvenie citohroma P450 izofermenti rivastigmīna vielmaiņas procesos piedalās minimāli. Pēc 0,2 mg lielas intravenozas rivastigmīna devas tā kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 130 l/h. Pēc 2,7 mg intravenozas devas tas samazinās līdz 70 l/h.

### Eliminācija

Urīnā neizmainītu rivastigmīnu nekonstatē. Galvenais preparāta izvades veids ir vielmaiņas produktu ekskrēcija caur nierēm. Pēc ar  $^{14}\text{C}$  iezīmēta rivastigmīna ievades ekskrēcija caur nierēm ir ātra un gandrīz pilnīga (>90% 24 stundu laikā). Mazāk kā 1% ievadītās devas izdalās ar fecēm. Pacientiem ar Alzheimeru slimību rivastigmīna vai dekarbamilētā vielmaiņas produkta kumulāciju nenovēro.

Populācijas farmakokinētikas analīze parādīja, ka nikotīna lietošana palielina perorāli lietota rivastigmīna klīrensu par 23% pacientiem ar Alzheimeru slimību (n=75 smēķētājiem un 549 nesmēķētājiem) pēc rivastigmīna perorālu kapsulu lietošanas devās līdz 12 mg/dienā.

### Gados vecāki pacienti

Lai gan gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jauniem, veseliem brīvprātīgajiem, rivastigmīna biopieejamība ir augstāka, pētot pacientus ar Alzheimeru slimību, kuru vecums ir no 50 līdz 92 gadiem, pierādījumi par biopieejamības izmaiņām, palielinoties pacienta vecumam, nav iegūti.

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{\max}$  ir par aptuveni 60%, bet AUC – vairāk kā divas reizes lielāks kā veseliem cilvēkiem.

### Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar veselu cilvēku, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{\max}$  un AUC ir aptuveni divas reizes lielāki, tomēr smagu nieru darbības traucējumu gadījumā  $C_{\max}$  un AUC izmaiņas nenovēro.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar žurkām, pelēm un suņiem uzrāda vienīgi efektus, kas saistīti ar pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību. Toksiska ietekme uz mērķa orgāniem nav novērota. Sakarā ar izmantoto dzīvnieku modeļu jutību iedarbības uz cilvēku drošības robeža netika sasniegta.

Izņemot hromosomu aberācijas testu ar cilvēka perifērajiem leukocītiem, izmantojot preparāta iedarbību, kas  $10^4$  reizes pārsniedz maksimālo klīniskajā praksē izmantojamo iedarbību, standarta *in*

*vivo* un *in vitro* testu komplektā mutagēna rivastigmīna iedarbība nav konstatēta. Arī kodoliņu testa *in vivo* rezultāti ir negatīvi. Arī galvenais metabolīts NAP226-90 neuzrādīja genotoksisku potenciālu.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par preparāta karcinogenitāti nav iegūti, lai gan rivastigmīna un tā vielmaiņas produktu iedarbība bija vājāka kā cilvēkam. Standartizējot pēc ķermeņa virsmas laukuma, rivastigmīna un tā vielmaiņas produktu iedarbība bija aptuveni vienāda ar maksimālo cilvēkam ieteikto devu – 12 mg dienā. Tomēr, salīdzinot ar maksimālo devu cilvēkam, dzīvnieki saņēma aptuveni 6 reizes lielāku devu.

Rivastigmīns šķērso dzīvnieku placentāro barjeru un izdalās mātes pienā. Pētot perorālu devu ietekmi uz grūsnām žurkām un trušiem, preparāta teratogenitāte nav pierādīta. Perorālos pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novēroti nevēlami rivastigmīna blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti un reproduktīvo funkciju, gan vecāku paaudzē, gan vecāku pēcnācējiem.

Pētījumā ar trušiem rivastigmīnam bija konstatēts viegls acu/gļotādas kairinātāja potenciāls.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Nātrija benzoāts  
Citronskābe  
Nātrija citrāts  
Hinolīndzeltenais WS (E104)  
Attīrīts ūdens

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Rivastigmīna Sandoz šķīdums iekšķīgai lietošanai pēc pudeles atvēršanas ir jāizlieto viena mēneša laikā.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

Uzglabāt vertikālā stāvoklī.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Dzintara krāsas stikla (III klase) pudele ar bērniem neatveramu vāciņu, iegremdētu cauruli un pašcentrējošu aizbāzni. 50 vai 120 ml pudeles. Iekšķīgi lietojamā šķīduma iepakojumam ir pievienota dozēšanas šļirce caurules veida konteinerā.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Lietošanai ordinētais šķīduma daudzums no pudeles jāņem, izmantojot pievienoto šļirci devas paņemšanai.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/09/599/017  
EU/1/09/599/018

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 11/12/2009  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 11/07/2014

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
U<http://www.ema.europa.eu/U>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

### Cietās želatīna kapsulas

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

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

### Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Vācija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta Reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī.

### Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PSRU)

Kamēr nav doti citi norādījumi, Rivastigmine Sandoz PSUR iesniegšanas cikls ir saskaņots ar saistītās atsaucēs minēto līdzekli Exelon.



## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojams.

### **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**AL/PVH BLISTERA KASTĪTE**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg cietās kapsulas

rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra kapsula satur 1,5 mg rivastigmīna (hidrogēntartrāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsulas jānorij veselas, nesasmalcinot un neatverot. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/599/001  
EU/1/09/599/002  
EU/1/09/599/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**AL/PVH BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg cietās kapsulas

rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sandoz GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena  
Otrdiena  
Trešdiena  
Ceturtdiena  
Piektdiena  
Sestdiena  
Svētdiena

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****AL/PVH BLISTERA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 3 mg cietās kapsulas  
rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra kapsula satur 3 mg rivastigmīna (hidrogēntartrāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 cietās kapsulas  
56 cietās kapsulas  
112 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsulas jānorij veselas, nesasmalcinot un neatverot. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/599/005  
EU/1/09/599/006  
EU/1/09/599/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivastigmine Sandoz 3 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**AL/PVH BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 3 mg cietās kapsulas

rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sandoz GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena  
Otrdiena  
Trešdiena  
Ceturtdiena  
Piektdiena  
Sestdiena  
Svētdiena

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****AL/PVH BLISTERA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg cietās kapsulas  
rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra kapsula satur 4,5 mg rivastigmīna (hidrogēntartrāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 cietās kapsulas  
56 cietās kapsulas  
112 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsulas jānorij veselas, nesasmalcinot un neatverot. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/599/009  
EU/1/09/599/010  
EU/1/09/599/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**AL/PVH BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg cietās kapsulas

rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sandoz GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena  
Otrdiena  
Trešdiena  
Ceturtdiena  
Piektdiena  
Sestdiena  
Svētdiena

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**AL/PVH BLISTERA KASTĪTE**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 6 mg cietās kapsulas

rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra kapsula satur 6 mg rivastigmīna (hidrogēntartrāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsulas jānorij veselas, nesasmalcinot un neatverot. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/599/013  
EU/1/09/599/014  
EU/1/09/599/015

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivastigmine Sandoz 6 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**AL/PVH BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 6 mg cietās kapsulas

rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sandoz GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena  
Otrdiena  
Trešdiena  
Ceturtdiena  
Piektdiena  
Sestdiena  
Svētdiena

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**STIKLA PUDELES KASTĪTE**  
**STIKLA PUDELES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

rivastigmine (hidrogēntartrāta veidā)

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katrs ml šķīduma satur 2 mg rivastigmīna (hidrogēntartrāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur nātrija benzoātu (E 211). Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

50 ml iekšķīgai lietošanai

120 ml iekšķīgai lietošanai

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Pēc atvēršanas: 1 mēnesis



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.  
Uzglabāt vertikālā stāvoklī.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/599/017  
EU/1/09/599/018

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Tikai kastītei:*

Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

*Tikai kastītei:*

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

*Tikai kastītei:*

PC  
SN  
NN

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Rivastigmine Sandoz 1,5 mg cietās kapsulas**

**Rivastigmine Sandoz 3 mg cietās kapsulas**

**Rivastigmine Sandoz 4,5 mg cietās kapsulas**

**Rivastigmine Sandoz 6 mg cietās kapsulas**

rivastigmine

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Rivastigmine Sandoz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rivastigmine Sandoz lietošanas
3. Kā lietot Rivastigmine Sandoz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivastigmine Sandoz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir Rivastigmine Sandoz un kādam nolūkam to lieto**

Rivastigmine Sandoz aktīvā viela ir rivastigmīns.

Rivastigmine Sandoz pieder vielu grupai, ko sauc par holīnesterāžu inhibitoriem. Pacientiem ar Alzheimeru slimību vai Parkinsona slimības izraisītu demenci galvas smadzenēs iet bojā noteikta tipa nervu šūnas, tādējādi pazeminās neirotransmitera acetilholīna (viela, kas ļauj nervu šūnām savstarpēji sazināties) līmenis. Rivastigmīns darbojas, bloķējot enzīmus, kas noārda acetilholīnu: acetilholīnesterāzi un butirilholīnesterāzi. Bloķējot šos enzīmus, Rivastigmine Sandoz ļauj galvas smadzenēs paaugstināties acetilholīna līmenim, tādējādi palīdzot samazināt Alzheimeru slimības un Parkinsona slimības izraisītas demences simptomus.

Rivastigmine Sandoz lieto terapijai pieaugušiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu Alzheimeru slimību – progresējošiem galvas smadzeņu darbības traucējumiem, kas pakāpeniski ietekmē atmiņu, prāta spējas un uzvedību. Kapsulas un šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot arī demences terapijai pieaugušiem pacientiem ar Parkinsonu slimību.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Rivastigmine Sandoz lietošanas**

### **Nelietojiet Rivastigmine Sandoz šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret rivastigmīnu (Rivastigmine Sandoz aktīvo vielu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja iepriekš ir novērotas ādas reakcijas, kas liecina par rivastigmīna izraisītu alerģisku kontaktdermatītu.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums nelietojiet Rivastigmine Sandoz.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rivastigmine Sandoz lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši tādi sirds stāvokļi, kā neregulāra vai lēna sirdsdarbība, QTc intervāla pagarināšanās, QTc intervāla pagarināšanās ģimenes anamnēzē, *torsade de pointes*, vai ir zems kālija vai magnija līmenis asinīs;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi aktīva kuņģa čūla;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi urinēšanas traucējumi;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši krampji;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi astma vai smaga elpošanas ceļu slimība;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi traucēta nieru darbība;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi traucēta aknu darbība;
- ja Jums ir trīce;
- ja Jums ir maza ķermeņa masa;
- ja Jums attīstās kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša (slikta pašsajūta), vemšana un caureja. Ilgstošas vemšanas vai caurejas gadījumā Jums var attīstīties dehidratācija (liels šķidruma zudums no organisma).

Ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums, iespējams, ka ārstam šo zāļu lietošanas laikā vajadzēs Jūs novērot rūpīgāk.

Ja Jūs neesat lietojis Rivastigmine Sandoz vairāk nekā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu, pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

## **Bērni un pusaudži**

Rivastigmine Sandoz nav piemērots lietošanai pediatrikā populācijā Alzheimer slimības ārstēšanai.

## **Citas zāles un Rivastigmine Sandoz**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Rivastigmine Sandoz nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru iedarbība ir līdzīga Rivastigmine Sandoz iedarbībai. Rivastigmine Sandoz var mijiedarboties ar antiholīnērgiskajiem līdzekļiem (zālēm, ko lieto, lai atvieglotu krampjus un spazmas vēderā, ārstētu Parkinsona slimību vai novērstu slikto dūšu ceļojot).

Rivastigmine Sandoz nedrīkst lietot vienlaicīgi ar metoklopramīdu (lieto, lai mazinātu vai novērstu slikto dūšu un vemšanu). Abu zāļu vienlaicīga lietošana varētu radīt problēmas, piemēram, stīvus locekļus un trīcošas rokas.

Ja Rivastigmine Sandoz lietošanas laikā Jums izdara ķirurģiskas operācijas, pirms tam, kad Jums dos jebkāda veida anestēzijas līdzekļus, pastāstiet par to savam ārstam. Anestēzijas laikā Rivastigmine Sandoz var pastiprināt dažu muskuļu relaksantu iedarbību.

Ievērojiet piesardzību, lietojot Sandoz kopā ar bēta blokatoriem (zālēm, piemēram, atenololu, ko lieto, lai ārstētu hipertensiju, stenokardiju un citas sirds slimības). Abu zāļu vienlaicīga lietošana varētu radīt problēmas, piemēram, palēninātu sirdsdarbību (bradikardiju), kas var izraisīt ģīboni vai samaņas zudumu.

Jāievēro piesardzība, lietojot Rivastigmine Sandoz kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt sirds ritmu vai sirds elektriskās vadīšanas sistēmu (QT pagarināšanās).

## **Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat grūtniece, jāizvērtē Rivastigmine Sandoz lietošanas ieguvumi un iespējamā ietekme uz Jūsu nedzimušo bērnu. Rivastigmine Sandoz grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Rivastigmine Sandoz terapijas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūsu ārsts pastāstīs Jums, vai Jūsu slimības dēļ Jūs varat droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Rivastigmine 1 A var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā, kad palielina preparāta devu. Ja Jums ir reibonis vai esat miegains, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai veikt citas darbības, kam nepieciešama uzmanība.

## **3. Kā lietot Rivastigmine Sandoz**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

### **Kā sākt terapiju**

Jūsu ārsts Jums pateiks, kāda Rivastigmine Sandoz deva Jums jālieto.

- Terapija parasti tiek sākta ar nelielu devu.
- Atkarīgi no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu, ārsts pakāpeniski palielinās devu.
- Augstākā deva, kas jālieto, ir pa 6 mg divas reizes dienā.

Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs, vai zāles Jums iedarbojas. Šo zāļu lietošanas laikā Jūsu ārsts arī kontrolēs Jūsu ķermeņa masu.

Ja Jūs neesat lietojis Rivastigmine Sandoz vairāk nekā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu, pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

### **Šo zāļu lietošana**

- Informējiet savu aprūpes speciālistu, ka lietojat Rivastigmine Sandoz.
- Lai zāles būtu efektīvas, tās ir jālieto katru dienu.
- Rivastigmine Sandoz jālieto divas reizes dienā, no rīta un vakarā, kopā ar pārtiku.
- Kapsulas jānorij veselas kopā ar dzērienu.
- Kapsulas nav atļauts atvērt vai sasmalcināt.

### **Ja esat lietojis Rivastigmine Sandoz vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat ieņēmis vairāk Rivastigmine Sandoz nekā teikts, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Dažiem cilvēkiem, kuri nejauši lietojuši pārāk daudz Rivastigmine Sandoz, bija šķebinoša sajūta (slikta dūša), vemšana, caureja, augsts asinsspiediens un halucinācijas. Iespējama arī palēnināta sirds darbība un samaņas zudums.

### **Ja esat aizmirsis lietot Rivastigmine Sandoz**

Ja konstatējat, ka esat aizmirsis ieņemt Rivastigmine Sandoz devu, pagaidiet un parastajā laikā ieņemiet nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nevēlamās blakusparādības Jums biežāk iespējamās šo zāļu lietošanas sākumā vai paaugstinot to devu. Parasti Jūsu organismam pierodot pie zālēm, nevēlamās blakusparādības pakāpeniski izzūd.

**Ļoti bieži** (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem)

- Reibonis
- Apetītes zudums
- Gremošanas traucējumi, piemēram slikta dūša vai vemšana, caureja

**Bieži** (ne vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- Nemiers
- Svīšana
- Galvassāpes
- Grēmas
- Ķermeņa masas zudums
- Sāpes kuņģī
- Uzbudinājums
- Vājums vai savārgums
- Vispārējs savārgums
- Trīce vai apjukums
- Apetītes mazināšanās
- Murgi

**Retāk** (ne vairāk kā 1 no 100 pacientiem)

- Depresija
- Miega traucējumi
- Ģībonis vai nejauši kritieni
- Jūsu aknu darbības traucējumi

**Reti** (ne vairāk kā 1 no 1000 pacientiem)

- Sāpes krūšu kurvī
- Izsitumi, nieze
- Krampji (lēkmes)
- Čūlas kuņģī vai zarnās

**Ļoti reti** (ne vairāk kā 1 no 10 000 pacientiem)

- Augsts asinsspiediens
- Urīnceļu infekcijas
- Halucinācijas (redzēt nereālas lietas)
- Patoloģisks sirds ritms, piemēram, palēnināta vai paātrināta sirdsdarbība
- Kuņģa-zarnu trakta asiņošana – asinis izkārnījumos vai vēmekļu masā
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums — spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā, bieži kopā ar šķebinošu sajūtu (sliktu dūšu) vai vemšanu
- Parkinsona slimības pazīmju pasliktināšanās vai līdzīgu simptomu rašanās — muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Smaga vemšana, kas var izraisīt barības vada plīsumu (savieno mutes dobumu ar kuņģi)
- Dehidratācija (liels šķidruma zudums)
- Aknu darbības traucējumi (dzeltena āda, acu baltumu dzelte, urīns kļūst tumšāks vai ir slikta dūša bez citiem iemesliem, vemšana, nogurums un apetītes/ēstgribas zudums)
- Agresivitāte, nemiers
- Neregulāra sirds darbība
- Pizas sindroms (stāvoklis, kas ietver piespiedu muskuļu kontrakcijas ar patoloģisku ķermeņa saliekšanos un galvu uz vienu pusi)

**Pacienti ar Parkinsona slimības izraisītu demenci**

Šiem pacientiem dažas blakusparādības attīstās biežāk nekā pārējiem un var attīstīties arī citas blakusparādības:

**Ļoti bieži** (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem)

- Trīce
- Ģībonis
- Nejauši kritieni

**Bieži** (ne vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- Trauksme
- Nemiers
- Palēnināts un paātrināts sirds ritms
- Miega traucējumi
- Pastiprināta siekalu veidošanās un dehidratācija
- Neraksturīgi lēnas vai nekontrolētas kustības
- Parkinsona slimības pazīmju pasliktināšanās vai līdzīgu simptomu rašanās — muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības un muskuļu vājums

**Retāk** (ne vairāk kā 1 no 100 pacientiem)

- Neregulāra sirdsdarbība un apgrūtināta kustību kontrole

**Citas blakusparādības, kas novērotas, lietojot transdermālos plāksterus, un kas var rasties arī pēc kapsulu lietošanas:**

**Bieži** (ne vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- Drudzis
- Stiprs apjukums
- Urīna nesaturēšana (nespēja pietiekami saturēt urīnu)

**Retāk** (ne vairāk kā 1 no 100 pacientiem)

- Hiperaktivitāte (paaugstināta aktivitāte, nemiers)

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas aplikācijas vietā, piemēram, čūlu veidošanās vai ādas iekaisums

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rivastigmine Sandoz**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Rivastigmine Sandoz pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistere, pudeles un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.



## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rivastigmine Sandoz satur**

- Aktīvā viela ir rivastigmīns.
- Citas sastāvdaļas ir hipromeloze, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, želatīns, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds, titāna dioksīds un šellaka.

Katra Rivastigmine Sandoz 1,5 mg kapsula satur 1,5 mg rivastigmīna.

Katra Rivastigmine Sandoz 3 mg kapsula satur 3 mg rivastigmīna.

Katra Rivastigmine Sandoz 4,5 mg kapsula satur 4,5 mg rivastigmīna.

Katra Rivastigmine Sandoz 6 mg kapsula satur 6 mg rivastigmīna.

### **Rivastigmine Sandoz ārējais izskats un iepakojums**

- Rivastigmine Sandoz 1,5 mg cietās kapsulas, kas satur dzeltenīgu baltu vai viegli iedzeltnu pulveri, ir ar dzeltenu korpusu un dzeltenu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka sarkanā krāsā "RIV 1,5 mg".
- Rivastigmine Sandoz 3 mg cietās kapsulas, kas satur dzeltenīgu baltu vai viegli iedzeltnu pulveri, ir ar oranžu korpusu un oranžu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka sarkanā krāsā "RIV 3 mg".
- Rivastigmine Sandoz 4,5 mg cietās kapsulas, kas satur dzeltenīgu baltu vai viegli iedzeltnu pulveri, ir ar sarkanu korpusu un sarkanu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka baltā krāsā "RIV 4,5 mg".
- Rivastigmine Sandoz 6 mg cietās kapsulas, kas satur dzeltenīgu baltu vai viegli iedzeltnu pulveri, ir ar oranžu korpusu un sarkanu vāciņu. Uz kapsulas korpusa ir apdruka sarkanā krāsā "RIV 6 mg".

Kapsulas ir iepakotas blisteros, kas ir pieejami trijos atšķirīga lieluma iepakojumos (pa 28, 56 vai 112 kapsulām), tomēr Jūsu valstī visi iepakojuma veidi var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

### **Ražotājs**

Novartis Farmaceutica, S. A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barselona  
Spānija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Tel: + 43 (0)53382000

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Lietuva**

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

**Hrvatska**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

### **Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai** rivastigmine

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Rivastigmine Sandoz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rivastigmine Sandoz lietošanas
3. Kā lietot Rivastigmine Sandoz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivastigmine Sandoz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rivastigmine Sandoz un kādam nolūkam to lieto**

Rivastigmine Sandoz aktīvā viela ir rivastigmīns.

Rivastigmine Sandoz pieder vielu grupai, ko sauc par holīnesterāžu inhibitoriem. Pacienti ar Alzheimeru slimību vai Parkinsona slimības izraisītu demenci galvas smadzenēs iet bojā noteikta tipa nervu šūnas, tādējādi pazeminās neirotransmitera acetilholīna (viela, kas ļauj nervu šūnām savstarpēji sazināties) līmeni. Rivastigmīns darbojas, bloķējot enzīmus, kas noārda acetilholīnu: acetilholīnesterāzi un butirilholīnesterāzi. Bloķējot šos enzīmus, Rivastigmine Sandoz ļauj galvas smadzenēs paaugstināties acetilholīna līmenim, tādējādi palīdzot samazināt Alzheimeru slimības un Parkinsona slimības izraisītas demences simptomus.

Rivastigmine Sandoz lieto terapijai pieaugušiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu Alzheimeru slimību – progresējošiem galvas smadzeņu darbības traucējumiem, kas pakāpeniski ietekmē atmiņu, prāta spējas un uzvedību. Kapsulas un šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot arī demences terapijai pieaugušiem pacientiem ar Parkinsonu slimību.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rivastigmine Sandoz lietošanas**

##### **Nelietojiet Rivastigmine Sandoz šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret rivastigmīnu (Rivastigmine Sandoz aktīvo vielu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja iepriekš ir novērotas ādas reakcijas kas liecina par rivastigmīna izraisītu alerģisku kontaktdermatītu.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, nelietojiet Rivastigmine Sandoz.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rivastigmine Sandoz lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši tādi sirds stāvokļi, kā neregulāra vai lēna sirdsdarbība, QTc intervāla pagarināšanās, QTc intervāla pagarināšanās ģimenes anamnēzē, *torsade de pointes*, vai ir zems kālija vai magnija līmenis asinīs;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi aktīva kuņģa čūla;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši urinēšanas traucējumi;

- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši krampji;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi astma vai smaga elpošanas ceļu slimība;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi traucēta nieru darbība;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi traucēta aknu darbība;
- ja Jums ir trīce;
- ja Jums ir maza ķermeņa masa;
- ja Jums ir kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša (slikta pašsajūta), vemšana un caureja. Ilgstošas vemšanas vai caurejas gadījumā Jums var attīstīties dehidratācija (liels šķidruma zudums no organisma).

Ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums, iespējams, ka ārstam šo zāļu lietošanas laikā vajadzēs Jūs novērot rūpīgāk.

Ja Jūs neesat lietojis Rivastigmine Sandoz vairāk nekā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu, pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Rivastigmine Sandoz nav piemērots lietošanai pediatriiskā populācijā Alzheimeras slimības ārstēšanai.

### **Citas zāles un Rivastigmine Sandoz**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Rivastigmine Sandoz nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru iedarbība ir līdzīga Rivastigmine Sandoz iedarbībai. Rivastigmine Sandoz var mijiedarboties ar antiholīnērgiskajiem līdzekļiem (zālēm, ko lieto, lai atvieglotu krampjus un spazmas vēderā, ārstētu Parkinsona slimību vai novērstu slikto dūšu ceļojot).

Rivastigmine Sandoz nedrīkst lietot vienlaicīgi ar metoklopramīdu (lieto, lai mazinātu vai novērstu slikto dūšu un vemšanu). Abu zāļu vienlaicīga lietošana varētu radīt problēmas, piemēram, stīvus locekļus un trīcošas rokas.

Ja Rivastigmine Sandoz lietošanas laikā Jums izdara ķirurģiskas operācijas, pirms tam, kad Jums dos jebkāda veida anestēzijas līdzekļus, pastāstiet par to savam ārstam. Anestēzijas laikā Rivastigmine Sandoz var pastiprināt dažu muskuļu relaksantu iedarbību.

Ievērojiet piesardzību, lietojot Rivastigmine Sandoz kopā ar bēta blokatoriem (zālēm, piemēram, atenololu, ko lieto, lai ārstētu hipertensiju, stenokardiju un citas sirds slimības). Abu zāļu vienlaicīga lietošana varētu radīt problēmas, piemēram, palēninātu sirdsdarbību (bradikardiju), kas var izraisīt ģīboni vai samaņas zudumu.

Jāievēro piesardzība, lietojot Rivastigmine Sandoz kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt sirds ritmu vai sirds elektriskās vadīšanas sistēmu (QT pagarināšanās).

### **Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat grūtniece, jāizvērtē Rivastigmine Sandoz lietošanas ieguvumi un iespējamā ietekme uz Jūsu nedzimušo bērnu. Rivastigmine Sandoz grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Rivastigmine Sandoz terapijas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūsu ārsts pastāstīs Jums, vai Jūsu slimības dēļ Jūs varat droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Rivastigmine Sandoz var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā

vai laikā, kad palielina preparāta devu. Ja Jums ir reibonis vai esat miegains, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai veikt citas darbības, kam nepieciešama uzmanība.

### **Rivastigmine Sandoz satur benzoāta sāli un nātriju**

Šīs zāles satur 1 mg nātrija benzoāta katrā iekšķīgi lietojama šķīduma mililitrā.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā iekšķīgi lietojama šķīduma mililitrā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot Rivastigmine Sandoz**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

#### **Kā sākt terapiju**

Jūsu ārsts Jums pateiks, kāda Rivastigmine Sandoz deva Jums jālieto.

- Terapija parasti tiek sākota ar nelielu devu.
- Atkarīgi no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu, ārsts pakāpeniski palielinās devu.
- Augstākā deva, kas jālieto, ir pa 6 mg (atbilst 3 ml) divas reizes dienā.

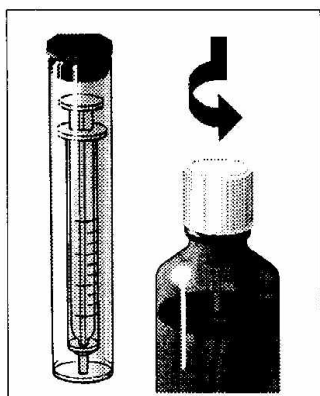
Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs, vai zāles Jums iedarbojas. Šo zāļu lietošanas laikā Jūsu ārsts arī kontrolēs Jūsu ķermeņa masu.

Ja Jūs neesat lietojis Rivastigmine Sandoz vairāk nekā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu, pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

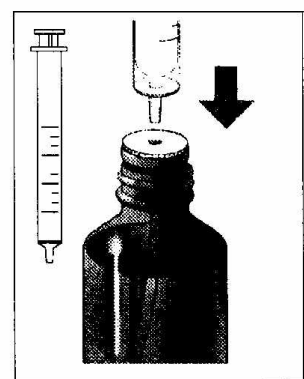
#### **Šo zāļu lietošana**

- Informējiet savu aprūpes speciālistu, ka lietojat Rivastigmine Sandoz.
- Lai Jūsu zāles dotu labumu, tās jālieto katru dienu.
- Rivastigmine Sandoz jālieto divas reizes dienā, no rīta un vakarā, kopā ar pārtiku.

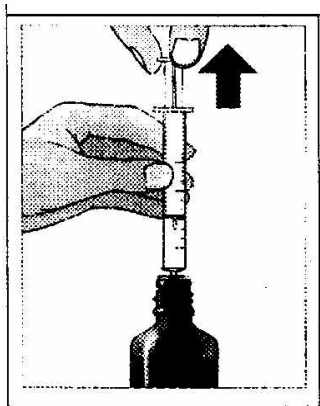
#### **Kā lietot šīs zāles**



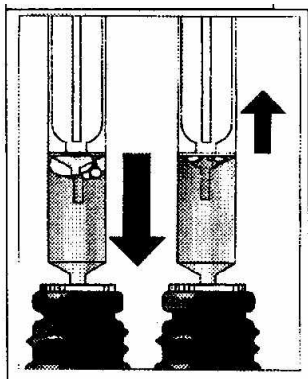
1. Pudeles un dozēšanas šļirces sagatavošana
  - Izņemiet pievienoto dozēšanas šļirci no aizsargietvara.
  - Lai atvērtu pudeli, piespiediet uz leju un pagrieziet bērniem neatveramo korķi.



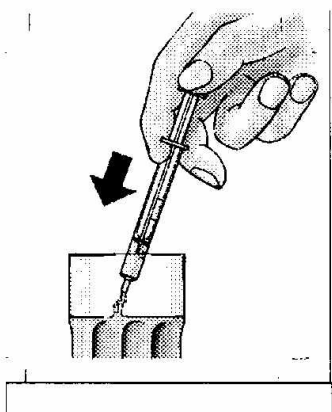
2. Dozēšanas šļirces pievienošana pudelei
  - Ievietojiet šļirces sprauslu baltā aizbāžņa atverē.



3. Dozēšanas šļirces piepildīšana
  - Pavelciet šļirces virzuli uz augšu līdz tā apakšējā mala ir precīzi vienā līmenī ar atzīmi uz šļirces korpusa, kas apzīmē parakstīto devu.



4. Gaisa pūslīšu izvadīšana
  - Vairākas reizes piespiediet un pavelciet šļirces virzuli, lai atbrīvotos no visiem lielajiem gaisa burbuļiem.
  - Dažu nelielu burbuļu klātbūtne nav būtiska un nekādā veidā neietekmē devas lielumu.
  - Pārbaudiet nomērītās devas atbilstību parakstītajai devai.
  - Tad noņemiet dozēšanas šļirci no pudeles.



5. Zāļu lietošana
  - Ieņemiet zāles tieši no šļirces.
  - Jūs arī varat zāles nelielā glāzē sajaukt ar ūdeni. Samaisiet un iegūto maisījumu izdzeriet.



6. Pēc dozēšanas šļirces lietošanas
  - Noslaukiet šļirces ārpusi ar tīru salveti.
  - Tad ielieciet šļirci atpakaļ aizsargapvalkā.
  - Uzlieciet atpakaļ bērnu drošo vāciņu un noslēdziet pudeli.



**Ja esat lietojis Rivastigmine Sandoz vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat ieņēmis vairāk Rivastigmine Sandoz, nekā teikts, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Dažiem cilvēkiem, kuri nejauši lietojuši pārāk daudz Rivastigmine Sandoz, radās slikta dūša, vemšana, caureja, augsts asinsspiediens un halucinācijas. Iespējama arī palēnināta sirdsdarbība un ģībonis.

**Ja esat aizmirsis lietot Rivastigmine Sandoz**

Ja konstatējat, ka esat aizmirsis ieņemt Rivastigmine Sandoz devu, pagaidiet un parastajā laikā ieņemiet nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nevēlamās blakusparādības Jums biežāk iespējamās šo zāļu lietošanas sākumā vai paaugstinot to devu. Parasti Jūsu organismam pierodot pie zālēm, nevēlamās blakusparādības pakāpeniski izzūd.

**Ļoti bieži** (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem)

- Reibonis
- Apetītes zudums
- Gremošanas traucējumi, piemēram slikta dūša vai vemšana, caureja

**Bieži** (ne vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- Nemiers
- Svīšana
- Galvassāpes
- Grēmas
- Ķermeņa masas zudums
- Sāpes kuņģī
- Uzbudinājums
- Vājums vai savārgums
- Vispārējs savārgums
- Trīce vai apjukums
- Apetītes mazināšanās
- Murgi

**Retāk** (ne vairāk kā 1 no 100 pacientiem)

- Depresija
- Miega traucējumi
- Ģībonis vai nejauši kritieni
- Jūsu aknu darbības traucējumi

**Reti** (ne vairāk kā 1 no 1000 pacientiem)

- Sāpes krūšu kurvī
- Izsitumi, nieze
- Krampji (lēkmes)
- Čūlas kuņģī vai zarnās

**Ļoti reti** (ne vairāk kā 1 no 10 000 pacientiem)

- Augsts asinsspiediens
- Urīnceļu infekcijas
- Halucinācijas (redzēt nereālas lietas)
- Patoloģisks sirds ritms, piemēram, palēnināta vai paātrināta sirdsdarbība
- Kuņģa-zarnu trakta asiņošana — asinis izkārnījumos vai vēmekļu masā

- Aizkuņģa dziedzera iekaisums — spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā, bieži kopā ar šķebinošu sajūtu (sliktu dūšu) vai vemšanu
- Parkinsona slimības pazīmju pasliktināšanās vai līdzīgu simptomu rašanās — muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Smaga vemšana, kas var izraisīt barības vada plīsumu (savieno mutes dobumu ar kuņģi)
- Dehidratācija (liels šķidruma zudums)
- Aknu darbības traucējumi (dzeltena āda, acu baltumu dzelte, urīns kļūst tumšāks vai ir slikta dūša bez citiem iemesliem, vemšana, nogurums un apetītes/ēstgribas zudums)
- Agresivitāte, nemiera sajūta
- Neregulāra sirds darbība
- Pizas sindroms (stāvoklis, kas ietver piespiedu muskuļu kontrakcijas ar patoloģisku ķermeņa saliekšanos un galvu uz vienu pusi)

### **Pacienti ar Parkinsona slimības izraisītu demenci**

Šiem pacientiem dažas blakusparādības attīstās biežāk nekā pārējiem un var attīstīties arī citas blakusparādības:

**Ļoti bieži** (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem)

- Trīce
- Ģībonis
- Nejauši kritieni

**Bieži** (ne vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- Trauksme
- Nemiers
- Palēnināts un paātrināts sirds ritms
- Miega traucējumi
- Pastiprināta siekalu veidošanās un dehidratācija
- Neraksturīgi lēnas vai nekontrolētas kustības
- Parkinsona slimības pazīmju pasliktināšanās vai līdzīgu simptomu rašanās — muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības un muskuļu vājums

**Retāk** (ne vairāk kā 1 no 100 pacientiem)

- Neregulāra sirds darbība un apgrūtināta kustību kontrole

**Citas blakusparādības, kas novērotas, lietojot transdermālos plāksterus, un kas var rasties, lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai**

**Bieži** (ne vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- Drudzis
- Stiprs apjukums
- Urīna nesaturēšana (nespēja pietiekami saturēt urīnu)

**Retāk** (ne vairāk kā 1 no 100 pacientiem)

- Hiperaktivitāte (paaugstināta aktivitāte, nemiers)

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas aplikācijas vietā, piemēram, čūlu veidošanās vai ādas iekaisums

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rivastigmine Sandoz**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Rivastigmine Sandoz pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

Uzglabāt vertikālā stāvoklī.

Rivastigmine Sandoz šķīdums iekšķīgai lietošanai pēc pudeles atvēršanas ir jāizlieto 1 mēneša laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rivastigmine Sandoz satur**

- Aktīvā viela ir rivastigmīns. Katrs ml šķīduma satur rivastigmīna hidrotartrāta daudzumu, kas atbilst 2 mg rivastigmīna bāzes.
- Pārējās sastāvdaļas ir nātrijs benzoāts, citronskābe, nātrijs citrāts, hinolīndzeltenais WS (E104) un attīrīts ūdens.

### **Rivastigmine Sandoz ārējais izskats un iepakojums**

Rivastigmine Sandoz šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs, dzeltens šķīdums (2 mg/ml bāzes) 50 ml vai 120 ml tilpuma dzintara krāsas stikla pudelē ar bērniem neatveramu vāciņu, ieliktni pret putošanos, iegremdētu cauruli un pašcentrējošu aizbāzni. Iekšķīgi lietojamā šķīduma iepakojumam ir pievienota dozēšanas šļirce caurules veida konteinerā.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austrija

### **Ražotājs**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Vācija

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

Sandoz Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL-02-672 Warszawa

Tel: + 48 22 549 15 00

### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A  
Centro Empresarial Parque Norte  
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble  
E-28033 Madrid  
Tel: +34 91 602 30 62  
registros.spain@sandoz.com

### **France**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Lietuva**

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

**Hrvatska**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

#### **IV PIELIKUMS**

#### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par rivastigmīna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz literatūras datiem, kas liecina par cēloņsakarību starp rivastigmīnu un pleiototonusu, ziņojot vai nu par pozitīvu zāļu lietošanas pārtraukšanu, un/vai atkārtotu lietošanu, tostarp par devas un iedarbības saistību dažos gadījumos un, ņemot vērā iespējamo klases iedarbību, ieteicams attiecīgi grozīt zāļu informāciju par rivastigmīnu saturošām zālēm, lai iekļautu nevēlamo blakusparādību “pleiototonuss”, ko sauc arī par Pizas sindromu.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par rivastigmīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu rivastigmīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus