

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 1,5 mg rivastigmīna (*Rivastigminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Balts vāciņš ar apdruku „R” un balts korpuss ar apdruku „1,5”.

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.

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., slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā vai ēstgribas 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 līdz 6 mg liela zāļu deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu zāļu 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 zāļu 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 nav tās efektivitātes pierādījumu.

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 apakšpunktu 5.1).

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

Terapijas atsākšana:

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par dažām dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg zāļu 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 zāļu iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes zāles, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni:

Rivastigmīns nav ieteicams lietošanai bērniem.

4.3 Kontrindikācijas

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no zāļu palīgvielām;

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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 apakšpunktu 4.8).

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 apakšpunktu 4.8). 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 rodas spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju kā minēts apakšpunktā 4.2. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktu 4.8).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju. Ja ar zālēm 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 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, diskīnēziju, kustību koordinācijas traucējumus) un pieaugoša trīces intensitāte vai biežums (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktus 4.2 un 5.2). 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.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikas īpatnības, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holinomimētiskām vielām. Zāles varētu traucēt antiholīnērgisko zāļu iedarbību.

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 zāļu 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 zīdīšanas periods

Klīniskie dati par rivastigmīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Žurkām un trušiem, izņemot gadījumus, kad devas lielums ir saistīts ar toksisku ietekmi uz mātes organismu, ietekme uz fertilitāti vai embrija/augļa attīstību nav novērota. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

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

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 palielināzu devu. Tā rezultātā rivastigmīns lielākā vai mazākā mērā 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

Visbiežāk aprakstītās zāļu lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības izpaužas kuņģa-zarnu traktā, tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%), it īpaši tās izpaužas laikā, kad pielāgo zāļu 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.

Tālāk 1.tabulā nosauktās nevēlamās blakusparādības ir novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem Alcheimera demences slimniekiem.

Nevēlamās blakusparādības 1.tabulā ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas ir definētas izmantojot sekojošu iedalījumu: 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).

1.tabula *

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti reti	Urīnceļu infekcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija
Nav zināmi	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Uzbudinājums
Bieži	Apjukums
Bieži	Trauksme
Retāk	Bezmiegs
Retāk	Depresija

Ļoti reti	Halucinācijas
Nav zināmi	Agresivitāte, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Reiboņi
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Miegainība
Bieži	Trīce
Retāk	Sinkopes
Reti	Krampji
Ļoti reti	Extrapiramidālie simptomi (ieskaitot Parkinsona slimības pasliktinājumu)
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Stenokardija
Ļoti reti	Sirds aritmija (piem., bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija un tahikardija)
Nav zināmi	Sinusa mezgla vājums
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana
Ļoti bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Reti	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Ļoti reti	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā
Ļoti reti	Pankreatīts
Nezināmi	Dažos gadījumos novēroja stipru vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.4).
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Aknu darbības analīžu parametru palielinājums
Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Reti	Izsitumi
Nav zināmi	Nieze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija

Bieži	Savārgums
Retāk	Kritieni
Izmeklējumi	
Bieži	Ķermeņa masas zudums

2.tabula norādītas blakusparādības, kas novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

2.tabula

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija
Bieži	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Bieži	Trauksme
Bieži	Nemiers
Nav zināmi	Agresivitāte
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Trīce
Bieži	Reibonis
Bieži	Miegainība
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Parkinsona slimības pasliktināšanās
Bieži	Bradikinēzija
Bieži	Diskinēzija
Retāk	Distonija
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Bradikardija
Retāk	Kambaru fibrilācija
Retāk	Atrioventrikulāra blokāde
Nav zināmi	Sinusa mezgla vājums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana
Bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Bieži	Siekalu hipersekrecija

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Muskuļu rigiditāte
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija
Bieži	Izmaiņas gaitā

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

3.tabula

Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var iecīnāt par Parkinsona slimības simptomu pasīktināšanos pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence	Rivastigmīns n (%)	Placebo n (%)
Pētītie pacienti kopā	362 (100)	179 (100)
Pacienti ar iepriekš noteiktu blakusparādību(ām) kopā	99 (27,3)	28 (15,6)
Trīce	37 (10,2)	7 (3,9)
Kritiens	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsona slimība (pasīktināšanās)	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

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem. Gandrīz visi pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja. Ja simptomi parādījās, to izpausmes bija nelabums, vemšana, caureja, hipertensija vai halucinācijas. Sakarā ar zināmo holīnesterāzes inhibitoru vagotonisko ietekmi uz sirds darbības ātrumu, ir iespējama arī bradikardija un/vai sinkopes. Vienā gadījumā bija ieņemti 46 mg zāļu. Pēc konservatīvas terapijas 24 stundu laikā pacients pilnībā atlaba.

Terapija

Tā kā rivastigmīna plazmas pusperiods ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, zāļu 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 līdzekļus. 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 sulfāta 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: antiholīnesterāzes, ATK kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitors. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnērgisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnērgisko 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 zāļu deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc zāļu 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. Pacientiem 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 (uz izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), CIBIC-Plus (vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tai skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, māsasaimniecības 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 Alcheimera 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 zāļu 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 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmīns 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: uzlabojums	29***	18	32***	19
PDS: uzlabojums nemazāk kā 10%	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 (izzināšanas 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 Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmīns	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO grupa	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Vidēji ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa	2,88 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF grupa	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)

Vidēji ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa	3,54 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

² 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	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti ar redzes halucinācijām		Pacienti bez redzes halucinācijām	
ITT + RDO grupa	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Vidēji ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Terapija korekcijas izmaiņa	4,27 ¹		2,09 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti ar vidēji smagas formas demenci (MMSE 10-17)		Pacienti ar vieglas formas demenci (MMSE 18-24)	
ITT + RDO grupa	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Vidēji ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Terapija korekcijas izmaiņa	4,73 ¹		2,14 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ 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).

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.

Izklīde

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

Vielmaiņa

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 pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un 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.

Ekskrēcija

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

Gados vecāki pacienti

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacienti 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.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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 drošību

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 zāļu 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.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par zāļukarcinogenitāti 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, zāļu teratogenitāte nav pierādīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hipromeloze

Koloīdais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E 171)

Želatīns

Tinte, kuru lieto apdrukai - Melna S-1-17822/S-1-17823:

Šellakas glazūra-45%

Dzelzs melnais oksīds

Amonija hidroksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

- ABPE tablešu kontainers ar polipropilēna vāciņu un indukcijas aizdari: 250 kapsulas.
- 28, 56 vai 112 kapsulas caurspīdīgos PVH/Alu caurspiežamos blisteros.
- 50 x 1 kapsulas PVH/Alu caurspiežamos, perforētos vienas reizes devas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un norādījumi par sagatavošanu lietošanai>

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

17/04/2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 3 mg rivastigmīna (*Rivastigminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Miesas krāsas vāciņš ar apdruku „R” un miesas krāsas korpus ar apdruku „3”.

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.

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., slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā vai ēstgribas 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 līdz 6 mg liela zāļu deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu zāļu 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 zāļu 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 nav tās efektivitātes pierādījumu.

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 apakšpunktu 5.1).

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

Terapijas atsākšana:

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par dažām dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg zāļu 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 zāļu iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes zāles, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni:

Rivastigmīns nav ieteicams lietošanai bērniem.

4.3 Kontrindikācijas

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no zāļu palīgvielām;

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Devas pielāgošana: Nevēlamas blakusparādības (piemēram, hipertensija un halucinācijas pacientiem ar Alcheimera 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 apakšpunktu 4.8).

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 apakšpunktu 4.8).

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 Alcheimera 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 rodas spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju kā minēts apakšpunktā 4.2. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktu 4.8).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju. Ja ar zālēm 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 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, diskīnēziju, kustību koordinācijas traucējumus) un pieaugoša trīces intensitāte vai biežums (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktus 4.2 un 5.2). Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr Exelon 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 suksinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Lietojot anestēzijas līdzekļus jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas korekciju vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikas īpatnības, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holinomimētiskām vielām. Zāles varētu traucēt antiholīnērgisko zāļu iedarbību.

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 zāļu 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 zīdīšanas periods

Klīniskie dati par rivastigmīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Žurkām un trušiem, izņemot gadījumus, kad devas lielums ir saistīts ar toksisku ietekmi uz mātes organismu, ietekme uz fertilitāti vai embrija/augļa attīstību nav novērota. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

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

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 zāļu devu. Tā rezultātā rivastigmīns lielākā vai mazākā mērā 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

Visbiežāk aprakstītā s zāļu lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības izpaužas kuņģa-zarnu traktā, tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%), it īpaši tās izpaužas laikā, kad pielāgo zāļu 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.

Tālāk 1.tabulā nosauktās nevēlamās blakusparādības ir novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem Alcheimera demences slimniekiem.

Nevēlamās blakusparādības 1.tabulā ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas ir definētas izmantojot sekojošu iedalījumu: 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).

1.tabula *

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti reti	Urīnceļu infekcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija
Nav zināmi	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Uzbudinājums
Bieži	Apjukums
Bieži	Trauksme
Retāk	Bezmiegs
Retāk	Depresija

Ļoti reti	Halucinācijas
Nav zināmi	Agresivitāte, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Reiboņi
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Miegainība
Bieži	Trīce
Retāk	Sinkopes
Reti	Krampji
Ļoti reti	Extrapiramidālie simptomi (ieskaitot Parkinsona slimības pasliktinājumu)
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Stenokardija
Ļoti reti	Sirds aritmija (piem., bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija un tahikardija)
Nav zināmi	Sinusa mezgla vājums
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana
Ļoti bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Reti	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Ļoti reti	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā
Ļoti reti	Pankreatīts
Nezināmi	Dažos gadījumos novēroja stipru vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.4).
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Aknu darbības analīžu parametru palielinājums
Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Reti	Izsitumi
Nav zināmi	Nieze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija

Bieži	Savārgums
Retāk	Kritieni
Izmeklējumi	
Bieži	Ķermeņa masas zudums

2.tabula norādītas blakusparādības, kas novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

2.tabula

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija
Bieži	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Bieži	Trauksme
Bieži	Nemiers
Nav zināmi	Agresivitāte
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Trīce
Bieži	Reibonis
Bieži	Miegainība
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Parkinsona slimības pasliktināšanās
Bieži	Bradikinēzija
Bieži	Diskinēzija
Retāk	Distonija
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Bradikardija
Retāk	Kambaru fibrilācija
Retāk	Atrioventrikulāra blokāde
Nav zināmi	Sinusa mezgla vājums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana
Bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Bieži	Siekalu hipersekrecija

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Muskuļu rigiditāte
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija
Bieži	Izmaiņas gaitā

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

3.tabula

Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var iecīnāt par Parkinsona slimības simptomu pasīktināšanos pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence	Rivastigmīns n (%)	Placebo n (%)
Pētītie pacienti kopā	362 (100)	179 (100)
Pacienti ar iepriekš noteiktu blakusparādību(ām) kopā	99 (27,3)	28 (15,6)
Trīce	37 (10,2)	7 (3,9)
Kritiens	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsona slimība (pasīktināšanās)	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

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem. Gandrīz visi pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja. Ja simptomi parādījās, to izpausmes bija nelabums, vemšana, caureja, hipertensija vai halucinācijas. Sakarā ar zināmo holīnesterāzes inhibitoru vagotonisko ietekmi uz sirds darbības ātrumu, ir iespējama arī bradikardija un/vai sinkopes. Vienā gadījumā bija ieņemti 46 mg zāļu. Pēc konservatīvas terapijas 24 stundu laikā pacients pilnībā atlaba.

Terapija

Tā kā rivastigmīna plazmas pusperiods ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, zāļu 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 līdzekļus. 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 sulfāta 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: antiholīnesterāzes, ATK kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitors. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnērgisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnērgisko 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 zāļu deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc zāļu 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. Pacientiem 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 (uz izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), CIBIC-Plus (vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tai skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, māsasaimniecības 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 Alcheimera 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 zāļu 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 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmīns 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: uzlabojums	29***	18	32***	19
PDS: uzlabojums nemazāk kā 10%	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 Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmīns	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO grupa	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Vidēji ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa	2,88 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF grupa	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)

Vidēji ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa	3,54 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

² 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	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti ar redzes halucinācijām		Pacienti bez redzes halucinācijām	
ITT + RDO grupa	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Vidēji ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Terapija korekcijas izmaiņa	4,27 ¹		2,09 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti ar vidēji smagas formas demenci (MMSE 10-17)		Pacienti ar vieglas formas demenci (MMSE 18-24)	
ITT + RDO grupa	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Vidēji ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Terapija korekcijas izmaiņa	4,73 ¹		2,14 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ 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).

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 un tā šķīstamais izklijes tilpums ir robežās no 1,8 līdz 2,7 l/kg.

Vielmaiņa

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 pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un 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.

Ekskrēcija

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

Gados vecāki pacienti

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacienti 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.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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 drošību

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 zāļu 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.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par zāļu 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, zāļu teratogenitāte nav pierādīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hipromeloze

Koloīdais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Titāna dioksīds (E 171)

Želatīns

Tinte, kuru lieto apdrukai - Melna S-1-17822/S-1-17823

Šellakas glazūra-45%

Dzelzs melnais oksīds

Amonija hidroksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

- ABPE tablešu kontainers ar polipropilēna vāciņu un indukcijas aizdari: 250 kapsulas.
- 28, 56 vai 112 kapsulas caurspīdīgos PVH/Alu caurspiežamos blisteros.
- 50 x 1 kapsulas PVH/Alu caurspiežamos, perforētos vienas reizes devas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un norādījumi par sagatavošanu lietošanai>

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/513/006

EU/1/09/513/007

EU/1/09/513/008

EU/1/09/513/009

EU/1/09/513/010

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

17/04/2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 4,5 mg rivastigmīna (*Rivastigminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Oranžs vāciņš ar apdruku „R” un oranžs korpuss ar apdruku „4,5”.

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.

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., slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā vai ēstgribas 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 līdz 6 mg liela zāļu deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu zāļu 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 zāļu 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 nav tās efektivitātes pierādījumu.

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 apakšpunktu 5.1).

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

Terapijas atsākšana:

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par dažām dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg zāļu 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 zāļu iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes zāles, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni:

Rivastigmīns nav ieteicams lietošanai bērniem.

4.3 Kontrindikācijas

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no zāļu palīgvielām;

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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 apakšpunktu 4.8).

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 apakšpunktu 4.8). 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 šķidrums 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 rodas spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju kā minēts apakšpunktā 4.2. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktu 4.8).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju. Ja ar zālēm 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 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, diskīnēziju, kustību koordinācijas traucējumus) un pieaugoša trīces intensitāte vai biežums (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktus 4.2 un 5.2). Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr Exelon 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 suksinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Lietojot anestēzijas līdzekļus jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas korekciju vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikas īpatnības, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holinomimētiskām vielām. Preparāts varētu traucēt antiholīnērgisko zāļu iedarbību.

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 zāļu 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 zīdīšanas periods

Klīniskie dati par rivastigmīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Žurkām un trušiem, izņemot gadījumus, kad devas lielums ir saistīts ar toksisku ietekmi uz mātes organismu, ietekme uz fertilitāti vai embrija/augļa attīstību nav novērota. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

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

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 zāļu devu. Tā rezultātā rivastigmīns lielākā vai mazākā mērā 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

Visbiežāk aprakstītā zāļu lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības izpaužas kuņģa-zarnu traktā, tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%), it īpaši tās izpaužas laikā, kad pielāgo zāļu 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.

Tālāk 1.tabulā nosauktās nevēlamās blakusparādības ir novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem Alcheimera demences slimniekiem.

Nevēlamās blakusparādības 1.tabulā ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas ir definētas izmantojot sekojošu iedalījumu: 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).

1.tabula *

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti reti	Urīnceļu infekcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija
Nav zināmi	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Uzbudinājums
Bieži	Apjukums
Retāk	Bezmiegs
Retāk	Depresija
Ļoti reti	Halucinācijas

Nav zināmi	Agresivitāte, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Reiboņi
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Miegainība
Bieži	Trīce
Retāk	Sinkopes
Reti	Krampji
Ļoti reti	Extrapiramidālie simptomi (ieskaitot Parkinsona slimības pasliktinājumu)
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Stenokardija
Ļoti reti	Sirds aritmija (piem., bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija un tahikardija)
Nav zināmi	Sinusa mezgla vājums
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana
Ļoti bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Reti	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Ļoti reti	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā
Ļoti reti	Pankreatīts
Nezināmi	Dažos gadījumos novēroja stipru vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.4).
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Aknu darbības analīžu parametru palielinājums
Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Reti	Izsitumi
Nav zināmi	Nieze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija
Bieži	Savārgums

Retāk	Kritieni
Izmeklējumi	
Bieži	Ķermeņa masas zudums

2.tabula norādītas blakusparādības, kas novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

2.tabula

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija
Bieži	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Bieži	Trauksme
Bieži	Nemiers
Nav zināmi	Agresivitāte
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Trīce
Bieži	Reibonis
Bieži	Miegainība
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Parkinsona slimības pasliktināšanās
Bieži	Bradikinēzija
Bieži	Diskinēzija
Retāk	Distonija
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Bradikardija
Retāk	Kambaru fibrilācija
Retāk	Atrioventrikulāra blokāde
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana
Bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Bieži	Siekalu hipersekrecija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	

Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Muskuļu rigiditāte
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija
Bieži	Izmaiņas gaitā

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

3.tabula

Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence	Rivastigmīns n (%)	Placebo n (%)
Pētītie pacienti kopā	362 (100)	179 (100)
Pacienti ar iepriekš noteiktu blakusparādību(ām) 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

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem. Gandrīz visi pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja. Ja simptomi parādījās, to izpausmes bija nelabums, vemšana, caureja, hipertensija vai halucinācijas. Sakarā ar zināmo holīnesterāzes inhibitoru vagotonisko ietekmi uz sirds darbības ātrumu, ir iespējama arī bradikardija un/vai sinkopes. Vienā gadījumā bija ieņemti 46 mg zāļu. Pēc konservatīvas terapijas 24 stundu laikā pacients pilnībā atlaba.

Terapija

Tā kā rivastigmīna plazmas pusperiods ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, zāļu 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 līdzekļus. 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 sulfāta 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: 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 zāļu deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc zāļu 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 (uz izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), CIBIC-Plus (vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tai skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, māsasaimniecības 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 Alzheimeru 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

kliniski 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 zāļu 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

Reakcijas vērtējuma kritērijs	Pacienti (%), kam novēro klīniski nozīmīgu reakciju			
	Ārstētie pacienti		Pēdējās kontroles rezultāti	
	Rivastigmīns 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmīns 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: uzlabojums	29***	18	32***	19
PDS: uzlabojums nemazāk kā 10%	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 Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmīns	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO grupa	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Vidēji ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa	2,88 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF grupa	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Vidēji ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ±	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5

SD				
Terapijas korekcijas izmaiņa	3,54 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

² 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	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti ar redzes halucinācijām		Pacienti bez redzes halucinācijām	
ITT + RDO grupa	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Vidēji ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Terapija korekcijas izmaiņa	4,27 ¹		2,09 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti ar vidēji smagas formas demenci (MMSE 10-17)		Pacienti ar vieglas formas demenci (MMSE 18-24)	
ITT + RDO grupa	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Vidēji ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Terapija korekcijas izmaiņa	4,73 ¹		2,14 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ 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).

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±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 un tā šķietamais izkļiedes tilpums ir robežās no 1,8 līdz 2,7 l/kg.

Vielmaiņa

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 pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un 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.

Ekskrēcija

Urīnā neizmainītu rivastigmīnu nekonstatē. Galvenais zāļu izvades veids ir tā vielmaiņas produktu ekskrēcija caur nierēm. Pēc ar ^{14}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 Alcheimera slimību rivastigmīna vai dekarbamilētā vielmaiņas produkta kumulāciju nenovēro.

Gados vecāki pacienti

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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 drošību

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 zāļu 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.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par zāļu 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, zāļu teratogenitāte nav pierādīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Koloīdais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Titāna dioksīds (E 171)
Želatīns
Tinte, kuru lieto apdrukai - Melna S-1-17822/S-1-17823
Šellakas glazūra-45%
Dzelzs melnais oksīds
Amonija hidroksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

- ABPE tablešu konteiners ar polipropilēna vāciņu un indukcijas aizdari: 250 kapsulas.
- 28, 56 vai 112 kapsulas caurspīdīgos PVH/Alu caurspiežamos blisteros.
- 50 x 1 kapsulas PVH/Alu caurspiežamos, perforētos vienas reizes devas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un norādījumi par sagatavošanu lietošanai>

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/513/011

EU/1/09/513/012

EU/1/09/513/013

EU/1/09/513/014

EU/1/09/513/015

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

17/04/2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 6 mg rivastigmīna (*Rivastigminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Oranžs vāciņš ar apdruku „R” un miesas krāsas korpuss ar apdruku „6”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas Alcheimera 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 Alcheimera 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.

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., slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā vai ēstgribas 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 līdz 6 mg liela zāļu deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu zāļu 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 zāļu 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 nav tās efektivitātes pierādījumu.

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 apakšpunktu 5.1).

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

Terapijas atsākšana:

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par dažām dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg zāļu 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 zāļu iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes zāles, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni:

Rivastigmīns nav ieteicams lietošanai bērniem.

4.3 Kontrindikācijas

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no zāļu palīgvielām;

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Devas pielāgošana: Nevēlamas blakusparādības (piemēram, hipertensija un halucinācijas pacientiem ar Alcheimera 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 apakšpunktu 4.8).

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 apakšpunktu 4.8). 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 šķidrums ievade un devas samazināšana vai pārtraukšana. Dehidratācija var būt saistīta ar smagām komplikācijām.

Pacientiem ar Alcheimera 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 rodas spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju kā minēts apakšpunktā 4.2. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktu 4.8).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju. Ja ar zālēm 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 Alzheimerā 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 apakšpunktu 4.8). 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 apakšpunktus 4.2 un 5.2). Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr Exelon 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 suksinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Lietojot anestēzijas līdzekļus jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas korekciju vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikas īpatnības, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holinomimētiskām vielām. Zālesvarētu traucēt antiholīnērgisko zāļu iedarbību.

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 zāļu 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 zīdīšanas periods

Klīniskie dati par rivastigmīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Žurkām un trušiem, izņemot gadījumus, kad devas lielums ir saistīts ar toksisku ietekmi uz mātes organismu, ietekme uz fertilitāti vai embrija/augļa attīstību nav novērota. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

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

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 zāļu devu. Tā rezultātā rivastigmīns lielākā vai mazākā mērā 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

Visbiežāk aprakstītās zāļu lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības izpaužas kuņģa-zarnu traktā, tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%), it īpaši tās izpaužas laikā, kad pielāgo zāļu devu. Klīniskajos pētījumos ir konstatēts, ka attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā un ķermeņa masas zudumu, sieviešu dzimuma pacientes, salīdzinot ar vīriešiem, ir jutīgākas.

Tālāk 1.tabulā nosauktās nevēlamās blakusparādības ir novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem Alcheimera demences slimniekiem.

Nevēlamās blakusparādības 1.tabulā ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas ir definētas izmantojot sekojošu iedalījumu: 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).

1.tabula *

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti reti	Urīnceļu infekcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija
Nav zināmi	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Uzbudinājums
Bieži	Apjukums
Bieži	Trauksme

Retāk	Bezmiegs
Retāk	Depresija
Ļoti reti	Halucinācijas
Nav zināmi	Agresivitāte, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Reiboņi
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Miegainība
Bieži	Trīce
Retāk	Sinkopes
Reti	Krampji
Ļoti reti	Extrapiramidālie simptomi (ieskaitot Parkinsona slimības pasliktinājumu)
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Stenokardija
Ļoti reti	Sirds aritmija (piem., bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija un tahikardija)
Nav zināmi	Sinusa mezgla vājums
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana
Ļoti bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Reti	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Ļoti reti	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā
Ļoti reti	Pankreatīts
Nezināmi	Dažos gadījumos novēroja stipru vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt apakšpunktu 4.4).
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Aknu darbības analīžu parametru palielinājums
Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Reti	Izsitumi
Nav zināmi	Nieze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija
Bieži	Savārgums
Retāk	Kritieni
Izmeklējumi	
Bieži	Ķermeņa masas zudums

2.tabula norādītas blakusparādības, kas novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

2.tabula

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija
Bieži	Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Bieži	Trauksme
Bieži	Nemiers
Nav zināmi	Agresivitāte
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Trīce
Bieži	Reibonis
Bieži	Miegainība
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Parkinsona slimības pasliktināšanās
Bieži	Bradikinēzija
Bieži	Diskinēzija
Retāk	Distonija
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Bradikardija
Retāk	Kambaru fibrilācija
Retāk	Atrioventrikulāra blokāde
Nav zināmi	Sinusa mezgla vājums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša
Ļoti bieži	Vemšana

Bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Bieži	Siekalu hipersekrēcija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Muskuļu rigiditāte
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Vājums un astēnija
Bieži	Izmaiņas gaitā

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

3.tabula

Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var iecīnāt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence	Rivastigmīns n (%)	Placebo n (%)
Pētītie pacienti kopā	362 (100)	179 (100)
Pacienti ar iepriekš noteiktu blakusparādību(ām) 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

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem. Gandrīz visi pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja. Ja simptomi parādījās, to izpausmes bija nelabums, vemšana, caureja, hipertensija vai halucinācijas. Sakarā ar zināmo holīnesterāzes inhibitoru vagotonisko ietekmi uz sirds darbības ātrumu, ir iespējama arī bradikardija un/vai sinkopes. Vienā gadījumā bija ieņemti 46 mg zāļu. Pēc konservatīvas terapijas 24 stundu laikā pacients pilnībā atlaba.

Terapija

Tā kā rivastigmīna plazmas pusperiods ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, zāļu 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 līdzekļus. 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 sulfāta 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: antiolīnesterāzes, ATĶ kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitors. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnērgisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnērgisko 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 zāļu deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc zāļu ieņemšanas acetilholīnesterāzes (*acetylcholinesterase* - AChE) aktivitāti CSŠ (cerobraspīnālajā šķidrums) samazina par aptuveni 40%. Sākotnējā līmenī fermenta aktivitāte atjaunojas aptuveni 9 stundas pēc tam, kad ir bijusi sasniegta maksimālā inhibīcijas pakāpe. Pacientiem 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 (uz izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), CIBIC-Plus (vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tai skaitā 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 Alcheimera 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 zāļu 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 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmīns 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: uzlabojums	29***	18	32***	19
PDS: uzlabojums nemazāk kā 10%	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 Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmīns	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO grupa	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Vidēji ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5

Terapijas korekcijas izmaiņa	2,88 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF grupa	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Vidēji ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	n/p	n/p
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa	3,54 ¹		n/p	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

² 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	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti ar redzes halucinācijām		Pacienti bez redzes halucinācijām	
ITT + RDO grupa	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Vidēji ± SD	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Terapija korekcijas izmaiņa	4,27 ¹		2,09 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti ar vidēji smagas formas demenci (MMSE 10-17)		Pacienti ar vieglas formas demenci (MMSE 18-24)	
ITT + RDO grupa	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Vidēji ± SD	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Terapija korekcijas izmaiņa	4,73 ¹		2,14 ¹	
p vērtība, salīdzinot ar placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ 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).

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 un tā šķietamais izkļiedes tilpums ir robežās no 1,8 līdz 2,7 l/kg.

Vielmaiņa

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 pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un 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.

Ekskrēcija

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

Gados vecāki pacienti

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacienti 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.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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 drošību

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 zāļu 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.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par zāļu 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, zāļu teratogenitāte nav pierādīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hipromeloze

Koloīdais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Titāna dioksīds (E171)

Želatīns

Tinte, kuru lieto apdrukai - Melna S-1-17822/S-1-17823

Šellakas glazūra-45%

Dzelzs melnais oksīds

Amonija hidroksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

- ABPE tablešu kontainers ar polipropilēna vāciņu un indukcijas aizdari: 250 kapsulas.
- 28, 56 vai 112 kapsulas caurspīdīgos PVH/Alu caurspiežamos blisteros.
- 50 x 1 kapsulas PVH/Alu caurspiežamos, perforētos vienas reizes devas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un norādījumi par sagatavošanu lietošanai>

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

17/04/2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Francija

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2.)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma:

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāpārlicinās, ka farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas apliecības moduļī 1.8.1. ir ieviesta un darbojas, pirms produkts tiek laists tirgū un turpina darboties tik ilgi, kamēr produkts atrodas tirgū.

PADZ

Rivastigmine Teva cietās kapsulas PADZ iesniegšanas grafikam jāatbilst atsauces zāļu PADZ iesniegšanas grafikam.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte – Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 1,5 mg rivastigmīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Blisteri

28 cietās kapsulas

50 x 1 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Pudeles

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Norīt veselas, nesasmalcinot un neatverot.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 1,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blister – Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Tablešu kontainers – Pašlīmējoša papīra etiķete – Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 1,5 mg rivastigmīna

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

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz:

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 1,5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte – Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 3 mg rivastigmīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Blisteri

28 cietās kapsulas

50 x 1 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Pudeles

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Norīt veselas, nesasmalcinot un neatverot.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 3 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blister – Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Tablešu kontainers – Pašlīmējoša papīra etiķete – Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 3 mg rivastigmīna

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

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz:

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 3 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte – Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 4,5 mg rivastigmīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Blisteri

28 cietās kapsulas

50 x 1 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Pudeles

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Norīt veselas, nesasmalcinot un neatverot.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 4,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blister – Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Tablešu kontainers – Pašlīmējoša papīra etiķete – Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 4,5 mg rivastigmīna

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

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz:

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 4,5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte – Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 6 mg rivastigmīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Blisteri

28 cietās kapsulas

50 x 1 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Pudeles

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Norīt vesēlas, nesasmalcinot un neatverot.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 6 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blister – Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Tablešu kontainers – Pašlīmējoša papīra etiķete – Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas
Rivastigminum

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

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartātu, kas atbilst 6 mg rivastigmīna

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

250 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz:

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivastigmine Teva 6 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Rivastigmine Teva 1.5 mg cietās kapsulas

Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas

Rivastigmine Teva 4.5 mg cietās kapsulas

Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas

Rivastigminum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rivastigmine Teva un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Rivastigmine Teva lietošanas
3. Kā lietot Rivastigmine Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivastigmine Teva
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR RIVASTIGMINE TEVA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Rivastigmine Teva aktīvā viela ir rivastigmīns.

Rivastigmīns pieder zāļu grupai, ko sauc par holīnesterāzes inhibitoriem.

Rivastigmine Teva lieto atmiņas traucējumu terapijai pacientiem ar Alcheimera slimību.

To arī lieto demences terapijai pacientiem ar Parkinsona slimību.

2. PIRMS RIVASTIGMINE TEVA LIETOŠANAS

Nelietojiet Rivastigmine Teva šādos gadījumos

ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret rivastigmīnu (Rivastigmine Teva aktīvo vielu) vai kādu citu Rivastigmine Teva sastāvdaļu, kas uzskaitītas šīs instrukcijas apakšpunktā 6.

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

Īpaša piesardzība, lietojot Rivastigmine Teva, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi neregulāra sirds darbība,
- 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 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 Teva vairākas dienas, nelietojiet nākamo devu pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

Rivastigmine Teva nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem).

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

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

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja terapijas laikā Jums iestājas grūtniecība, pastāstiet par to savam ārstam. Grūtniecības laikā, ja vien nav absolūti nepieciešams, no Rivastigmine Teva lietošanas ir jāizvairās.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Rivastigmine Teva terapijas laikā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūsu ārsts pastāstīs Jums, vai Jūsu slimības dēļ Jūs varat droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Rivastigmine Teva var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā, kad palielina zāļu 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 TEVA

Vienmēr lietojiet Rivastigmine Teva tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kā uzsākt terapiju

Jūsu ārsts Jums pateiks, kāda Exelon 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 6,0 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 Exelon vairākas dienas, nelietojiet nākamo devu pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

Zāļu lietošana

- Informējiet savu aprūpes speciālistu, ka lietojat Exelon.
- Lai Jūsu zāles dotu labumu, tās jālieto katru dienu.
- Exelon 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 Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Rivastigmine Teva

Ja konstatējat, ka esat aizmirsis ieņemt Rivastigmine Teva devu, pagaidiet un parastajā laikā ieņemiet nākamo devu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Rivastigmine Teva var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nevēlamās blakusparādības Jums biežāk iespējama šo zāļu lietošanas sākumā vai paaugstinot to devu. Parasti Jūsu organismam pierodot pie zālēm nevēlamās blakusparādības pakāpeniski izzūd.

Šo blakusparādību biežums ir definēts sekojoši:

Ļoti bieži (attīstās vairāk nekā 1 pacientam no katriem 10 pacientiem)

Bieži (attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem)

Retāk (attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 1 000 pacientiem)

Reti (attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 10 000 pacientiem)

Ļoti reti (attīstās mazāk nekā 1 pacientam no katriem 10 000 pacientiem)

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

Ļoti bieži

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

Bieži

- Nemiers
- Svīšana
- Galvassāpes
- Grēmas
- Ķermeņa masas zudums
- Sāpes kuņģī
- Uzbudinājums
- Nogurums vai vājums
- Vispārējs savārgums
- Trīce vai apjukums

Retāk

- Depresija

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

Reti

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

Ļoti reti

- 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 – simptomi ir spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā, bieži kopā ar nelabumu un vemšanu
- Parkinsona slimības pasliktinājums vai līdzīgu simptomu attīstība – piemēram, muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības

Nav zināmi

- 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

Pacienti ar Parkinsona slimības izraisītu demenci

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

Ļoti bieži

- Trīce

Bieži

- Trauksme
- Nemiers
- Palēnināts sirds ritms
- Miega traucējumi
- Pastiprināta siekalu veidošanās un dehidratācija
- Neraksturīgi lēnas vai nekontrolētas kustības
- Parkinsona slimības pasliktinājums vai līdzīgu simptomu attīstība – piemēram, muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības

Retāk

- Neregulāra sirdsdarbība un apgrūtināta kustību kontrole

Citas blakusparādības, kas novērotas pēc Rivastigmīna transdermālo plāksteru lietošanas un var rasties arī pēc kapsulu lietošanas:

Bieži

- Drudzis

- Stiprs apjukums

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

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT RIVASTIGMINE TEVA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Rivastigmine Teva pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiņiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Rivastigmine Teva satur

Aktīvā viela ir rivastigmīns (*Rivastigminum*).

Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas satur 1,5 mg rivastigmīna, rivastigmīna hidrogēntartāta veidā.

Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas satur 3 mg rivastigmīna, rivastigmīna hidrogēntartāta veidā.

Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas satur 4,5 mg rivastigmīna, rivastigmīna hidrogēntartāta veidā.

Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas satur 6 mg rivastigmīna, rivastigmīna hidrogēntartāta veidā.

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs - mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Kapsulas apvalks – titāna dioksīds (E171), želatīns un tinte, kuru lieto apdrukai Melna S-1-17822/S-1-17823 (šellakas glazūra-45% etilspirta šķīdums ar melno dzelzs oksīdu, N-butilspirts, izopropilspirts, propilēnglikols un amonija hidroksīds). Papildus, Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg un 6 mg cietās kapsulas satur sarkano dzelzs oksīdu (E172) un dzelteno dzelzs oksīdu (E 172).

Rivastigmine Teva ārējais izskats un iepakojums

Cietā kapsula

- Rivastigmine Teva 1,5 mg cietās kapsulas: Balts vāciņš ar apdruku „R” un balts korpuss ar apdruku „1,5”.
- Rivastigmine Teva 3 mg cietās kapsulas: Miesas krāsas vāciņš ar apdruku „R” un miesas krāsas korpuss ar apdruku „1,5”.
- Rivastigmine Teva 4,5 mg cietās kapsulas: Oranžs vāciņš ar apdruku „R” un oranžs korpuss ar apdruku „4,5”.
- Rivastigmine Teva 6 mg cietās kapsulas: Oranžs vāciņš ar apdruku „R” un miesas krāsas korpuss ar apdruku „6”.

Rivastigmine Teva cietās kapsulas ir pieejamas blisteros pa 28, 56 un 112 kapsulām, perforētos blisteros pa 50 x 1 kapsulām un pudelēs pa 250 kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Vai:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Lielbritānija

Vai:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Vai:
TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Francija

Vai:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Čehijas Republika

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.