

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Biela vrchná časť s označením „R“ a biela spodná časť s označením „1,5“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie alebo demencie spojennej s Parkinsonovou chorobou. Diagnóza sa má stanoviť v súlade s platnými smernicami. Liečba rivastigmínom sa má začať len vtedy, ak je prítomný opatrovateľ, ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Rivastigmín sa má podávať dvakrát denne, s ranným a večerným jedlom. Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

Začiatková dávka:

1,5 mg dvakrát denne.

Titrovanie dávky:

Začiatková dávka je 1,5 mg dvakrát denne. Ak sa táto dávka dobre znáša po najmenej dvoch týždňoch liečby, dávku možno zvýšiť na 3 mg dvakrát denne. Následné zvýšenia na 4,5 mg a potom na 6 mg dvakrát denne majú byť tiež založené na dobrej znášanlivosti aktuálnej dávky a možno o nich uvažovať po najmenej dvoch týždňoch liečby pri tomto dávkovaní.

Ak sa počas liečby pozorujú nežiaduce reakcie (napr. nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo strata chuti do jedenia), pokles telesnej hmotnosti alebo zhoršenie extrapyramídových symptómov (napr. tremoru) u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, môžu sa zmierniť vynechaním jednej alebo viacerých dávok. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú, denná dávka sa má prechodne znížiť na predchádzajúcu dobre znášanú dávku alebo sa liečba môže ukončiť.

Udržiavacia dávka:

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denne; na dosiahnutie maximálnej terapeutickej prospešnosti sa pacienti majú udržiavať na najvyššej dávke, ktorú dobre znášajú. Odporúčaná maximálna denná dávka je 6 mg dvakrát denne.

V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ je pre pacienta terapeuticky prospešná. Preto sa má klinická prospešnosť rivastigmínu pravidelne prehodnocovať, zvlášť ak sa pacient lieči dávkami nižšími ako 3 mg dvakrát denne. Ak sa po 3 mesiacoch liečby udržiavacou dávkou priaznivo neovplyvní rýchlosť zhoršovania symptómov demencie, liečba sa má ukončiť. Rovnako sa má zvážiť ukončenie liečby, ak už nie sú prítomné dôkazy o terapeutickom účinku.

Individuálnu odpoveď na rivastigmín nemožno predpovedať. Významnejší účinok liečby sa však pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so stredne ťažkou demenciou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so zrakovými halucináciami (pozri časť 5.1).

Účinok liečby sa nesledoval v klinických skúšaníach kontrolovaných placebom trvajúcich dlhšie ako 6 mesiacov.

Opätovné začatie liečby:

Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne. Titrovanie dávky sa má potom vykonať tak, ako je opísané vyššie.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene:

Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali (pozri časť 4.4).

Deti:

Rivastigmín sa neodporúča používať u detí.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov s precitlivosťou na liečivo, iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach. Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne, aby sa znížila možnosť nežiaducich reakcií (napr. vracania).

Titrovanie dávky: Nežiaduce reakcie (napr. hypertenzia a halucinácie u pacientov s Alzheimerovou demenciou a zhoršovanie extrapyramídových symptómov, najmä tremoru, u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou) sa pozorovali krátko po zvýšení dávky. Môže ich ovplyvniť zníženie dávky. V iných prípadoch sa rivastigmín vysadil (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea a vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s príznakmi a prejavmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť. Inhibítory cholinesterázy vrátane rivastigmínu sa dávali do súvislosti so znížením hmotnosti u týchto pacientov. Počas liečby sa

má sledovať hmotnosť pacienta.

V prípade silného vracania súvisiaceho s liečbou rivastigminom sa musí primerane upraviť dávka, ako sa odporúča v časti 4.2. Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.8). Takéto príhody sa zjavne vyskytli najmä po zvýšení dávky alebo vysokých dávkach rivastigminu.

Keď sa rivastigmin používa u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8), musí sa postupovať opatrne.

Rivastigmin môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má sa postupovať opatrne pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam.

Opatrne sa má postupovať pri predpisovaní inhibítorov cholinesterázy pacientom, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Cholinomimetiká môžu vyvolať alebo zosilniť retenciu moču a záchvaty kŕčov. Pri liečbe pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam sa odporúča opatrnosť.

Použitie rivastigminu u pacientov s ťažkou demenciou pri Alzheimerovej chorobe alebo demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa nesledovalo, preto sa použitie u týchto populácií pacientov neodporúča.

Tak ako iné cholinomimetiká, rivastigmin môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramídové symptómy. Pozorovalo sa zhoršenie stavu (vrátane bradykinézy, dyskínezy a abnormálnej chôdze) a zvýšená incidencia alebo intenzita tremoru u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.8). Tieto udalosti v niektorých prípadoch viedli k vysadeniu rivastigminu (napr. liečba sa ukončila pre tremor u 1,7 % pacientov pri rivastigmine oproti 0 % pri placebe). Odporúča sa klinické monitorovanie týchto nežiaducich reakcií.

Osobitné populácie pacientov

U pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali. Avšak Rivastigmine Teva sa môže používať u tejto populácie pacientov a je pri tom potrebný dôsledný dohľad.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rivastigmin ako inhibítor cholinesterázy môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvažovať prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky sa rivastigmin nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami a môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi rivastigminom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Podanie rivastigminu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a rivastigminu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigmínu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmín môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigmínu. Nepozorovali sa účinky na fertilitu a embryofetálny vývoj u potkanov a králikov, s výnimkou dávok toxických pre matky. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmín má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

U zvierat sa rivastigmín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmín vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmín môže vyvolať závraty a ospalosť, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. V dôsledku toho má rivastigmín malý alebo stredne veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigmínom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa zaznamenali gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane nauzey (38 %) a vracania (23 %), najmä počas titrácie dávky. V klinických skúšaníach sa zistilo, že pacientky boli viac náchylné na gastrointestinálne nežiaduce reakcie a na zníženie telesnej hmotnosti ako pacienti.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené ďalej v tabuľke 1, sú zhrnutím údajov u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených rivastigmínom.

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú uvedené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a kategórii frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé	Infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia
Neznáme	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Agitovanosť
Časté	Zmätenosť
Časté	Úzkosť
Menej časté	Nespavosť
Menej časté	Depresia
Veľmi zriedkavé	Halucinácie

Neznáme	Agresivita, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Závraty
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Somnolencia
Časté	Tremor
Menej časté	Synkopa
Zriedkavé	Epileptické záchvaty
Veľmi zriedkavé	Extrapyramídové symptómy (vrátane zhoršenia Parkinsonovej choroby)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Angina pectoris
Veľmi zriedkavé	Srdcové arytmie (napr. bradykardia, atroventrikulárna blokáda, fibrilácia predsieni a tachykardia)
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Veľmi časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Zriedkavé	Vredy žalúdka a dvanástnika
Veľmi zriedkavé	Gastrointestinálne krvácanie
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída
Neznáme	Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.4).
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Menej časté	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Zriedkavé	Exantém
Neznáme	Pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Celková nevoľnosť

Menej časté	Pády
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Pokles telesnej hmotnosti

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení rivastigmínom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 2

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia
Časté	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Časté	Úzkosť
Časté	Nepokoj
Neznáme	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Tremor
Časté	Závraty
Časté	Somnolencia
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Zhoršenie Parkinsonovej choroby
Časté	Bradykinéza
Časté	Dyskinéza
Menej časté	Dystónia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Bradykardia
Menej časté	Fibrilácia predsiení
Menej časté	Átrioventrikulárna blokáda
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Časté	Nadmerné vylučovanie slín
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Svalová stuhnutosť

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Abnormálna chôdza

Tabuľka 3 uvádza počet a percentuálny podiel pacientov zo špecifického klinického skúšania rivastigmínu trvajúceho 24 týždňov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou s vopred definovanými nežiaducimi udalosťami, ktoré môžu odrážať zhoršenie symptómov Parkinsonovej choroby.

Tabuľka 3

Vopred definované nežiaduce udalosti, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonovských symptómov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmín n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet sledovaných pacientov	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientov s vopred definovanými NU	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmerná sekrécia slín	5 (1,4)	0
Dyskinéza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinéza	1 (0,3)	0
Porucha pohybov	1 (0,3)	0
Bradykinéza	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystónia	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormálna chôdza	5 (1,4)	0
Rigidita svalov	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletová stuhnutosť	3 (0,8)	0
Strnulosť	1 (0,3)	0
Porucha motorickej funkcie	1 (0,3)	0

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Väčšina prípadov náhodného predávkovania nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom. Ak sa príznaky vyskytli, zahŕňali nauzeu, vracanie a hnačku, hypertenziu alebo halucinácie. Vzhľadom na známy vagotonický účinok inhibítorov cholinesterázy na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť aj bradykardia a/alebo synkopa. V jednom prípade došlo k požitiu 46 mg; po konzervatívnej liečbe sa pacient úplne zotavil v priebehu 24 hodín.

Liečba:

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 1 hodinu a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania nepodať ďalšiu dávku rivastigmínu počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatková dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podávajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojenej s Alzheimerovou chorobou a s Parkinsonovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40 %. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE rivastigmínom v CSF závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť rivastigmínu sa stanovila prostredníctvom troch nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), CIBIC-Plus (všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a PDS (opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami, atď.).

Sledovaní pacienti mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou, získané v dvoch skúšaniach s premenlivým dávkovaním z celkovo troch pilotných multicentrických skúšaní trvajúcich 26 týždňov u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou sú uvedené ďalej v tabuľke 4. Klinicky významné zlepšenie v týchto skúšaniach sa *a priori* definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, zlepšenie CIBIC-Plus, alebo zlepšenie PDS najmenej o 10 %.

V tejto tabuľke sa uvádza aj neskoršia definícia odpovede. Druhotná definícia odpovede vyžadovala zlepšenie ADAS-Cog o 4 body alebo viac, žiadne zhoršenie CIBIC-Plus a žiadne zhoršenie PDS. Priemerná skutočná denná dávka u pacientov s odpoveďou v skupine liečenej 6-12 mg, ktorí zodpovedali tejto definícii, bola 9,3 mg. Je dôležité si uvedomiť, že stupnice hodnotenia používané pri tejto indikácii sa líšia a priame porovnania výsledkov pri rôznych liečivách nie je možné.

Tabuľka 4

	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)			
	Úmysel liečiť		Posledné prenesené pozorovanie	
Hodnotenie odpovede	Rivastigmín 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmín 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšenie najmenej o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšenie	29***	18	32***	19
PDS: zlepšenie najmenej o 10 %	26***	17	30***	18
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, bez zhoršenia CIBIC-Plus a PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické skúšania pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou

Účinnosť rivastigmínu pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou sa preukázala v multicentrickom, dvojito slepom, placebom kontrolovanom základnom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a vo fáze otvorenej extenzie trvajúcej 24 týždňov. Pacienti zaradení do tohto klinického skúšania mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom dvoch nezávislých hodnotení, ktoré sa vykonávali v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby, ako ďalej ukazuje tabuľka 5: ADAS-Cog, hodnotenie kognitívnych funkcií, a celkové hodnotenie ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabuľka 5

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmín	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populácia	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,1$\pm$8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	2,88 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populácia	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,5$\pm$8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	3,54 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

² Priemerné údaje uvedené pre zjednodušenie, analýza kategórií vykonaná prostredníctvom van Elterenovho testu

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

Hoci sa účinok liečby preukázal u celej populácie v klinickom skúšaní, údaje naznačujú, že väčší účinok liečby oproti placebo sa pozoroval v podskupine pacientov so stredne ťažkou demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov so zrakovými halucináciami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti so zrakovými halucináciami		Pacienti bez zrakových halucinácií	
ITT + RDO populácia	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	1,0$\pm$9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6$\pm$7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Upravený rozdiel v liečbe	4,27 ¹		2,09 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti so stredne ťažkou demenciou (MMSE 10-17)		Pacienti s ľahkou demenciou (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populácia	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,6$\pm$9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9$\pm$7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Upravený rozdiel v liečbe	4,73 ¹		2,14 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia:

Rivastigmín sa rýchlo a úplne resorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1 hodinu. Následkom interakcie rivastigmínu s jeho cieľovým enzýmom je zvýšenie biologickej dostupnosti asi 1,5-krát vyššie, ako sa očakáva od zvýšenia dávky. Absolútna biologická dostupnosť po dávke 3 mg je asi 36 % $\pm$ 13 %. Podanie rivastigmínu s jedlom oddiali resorpciu ($t_{\max}$) o 90 minút a zníži $C_{\max}$ a zvýši AUC približne o 30 %.

Distribúcia:

Väzba rivastigmínu na bielkoviny je približne 40 %. Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdánlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizmus:

Rivastigmín sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje (polčas v plazme je približne 1 hodina), hlavne hydrolýzou sprostredkovanou cholinesterázou na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (< 10%). Na základe zistení v sledovaniach *in vitro* a na zvieratách sa hlavné izoenzyémy cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigmínu. Celkový plazmatický klírens rivastigmínu bol približne 130 l/hod po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/hod po dávke 2,7 mg podanej intravenózne.

Vylučovanie:

Nezmenený rivastigmin sa nenachádza v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie. Po podaní ^{14}C -rivastigminu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (> 90 %) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje stolicou. Nedochádza k akumulácii rivastigminu alebo dekarbamylovaného metabolitu u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Starší pacienti:

Zatiaľ čo biologická dostupnosť rivastigminu je vyššia u starších ako u mladších zdravých dobrovoľníkov, sledovania u pacientov s Alzheimerovou chorobou, ktorí boli vo veku 50 až 92 rokov, nepreukázali zmenu biologickej dostupnosti s vekom.

Pacienti s poškodením funkcie pečene:

$C_{\max}$ rivastigminu bola približne o 60 % vyššia a AUC rivastigminu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek:

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu boli viac ako dvojnásobné u osôb so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; $C_{\max}$ a AUC rivastigminu sa však nezmenili u osôb s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom, myšiam a psom sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. V sledovaniach na zvieratách sa pre citlivosť použitých zvieračích modelov nedosiahlo bezpečné rozmedzie expozície u ľudí.

Rivastigmin nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je maximálna klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny.

Karcinogenita sa nedokázala v sledovaniach na myšiach a potkanoch pri najvyššej znášanej dávke, hoci expozícia rivastigminu a jeho metabolitov bola nižšia, ako je expozícia u ľudí. Pri prepočte na plochu povrchu tela bola expozícia rivastigminu a jeho metabolitov približne rovnaká, ako je pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, t.j. 12 mg/deň; ak sa však porovná s najvyššou dávkou u ľudí, dosiahol sa u zvierat asi 6-násobok.

U zvierat rivastigmin prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom neukázali teratogénny potenciál rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Náplň kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylmetylcelulóza
Koloidný oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal kapsuly

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Atrament použitý na potlač - Čierna S-1-17822/S-1-17823:

Šelaková glazúra - 45 %

Čierny oxid železitý

Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- HDPE obal na tablety s polypropylénovým viečkom a poistnou plombou: 250 kapsúl.
- 28, 56 alebo 112 kapsúl v priehľadných PVC/Alu pretlačacích blistroch.
- 50 x 1 kapsúl v PVC/Alu pretlačacích perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Holandsko

8. REGISTRACNÉ ČÍSLA

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 3 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Vrchná časť telovej farby s označením „R“ a spodná časť telovej farby s označením „3“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie alebo demencie spojennej s Parkinsonovou chorobou. Diagnóza sa má stanoviť v súlade s platnými smernicami. Liečba rivastigmínom sa má začať len vtedy, ak je prítomný opatrovatel', ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Rivastigmín sa má podávať dvakrát denne, s ranným a večerným jedlom. Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

Začiatková dávka:

1,5 mg dvakrát denne.

Titrovanie dávky:

Začiatková dávka je 1,5 mg dvakrát denne. Ak sa táto dávka dobre znáša po najmenej dvoch týždňoch liečby, dávku možno zvýšiť na 3 mg dvakrát denne. Následné zvýšenia na 4,5 mg a potom na 6 mg dvakrát denne majú byť tiež založené na dobrej znášanlivosti aktuálnej dávky a možno o nich uvažovať po najmenej dvoch týždňoch liečby pri tomto dávkovaní.

Ak sa počas liečby pozorujú nežiaduce reakcie (napr. nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo strata chuti do jedenia), pokles telesnej hmotnosti alebo zhoršenie extrapyramídových symptómov (napr. tremoru) u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, môžu sa zmierniť vynechaním jednej alebo viacerých dávok. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú, denná dávka sa má prechodne znížiť na predchádzajúcu dobre znášanú dávku alebo sa liečba môže ukončiť.

Udržiavacia dávka:

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denne; na dosiahnutie maximálnej terapeutickej prospešnosti sa pacienti majú udržiavať na najvyššej dávke, ktorú dobre znášajú. Odporúčaná maximálna denná dávka je 6 mg dvakrát denne.

V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ je pre pacienta terapeuticky prospešná. Preto sa má klinická prospešnosť rivastigmínu pravidelne prehodnocovať, zvlášť ak sa pacient lieči dávkami nižšími ako 3 mg dvakrát denne. Ak sa po 3 mesiacoch liečby udržiavacou dávkou priaznivo neovplyvní rýchlosť zhoršovania symptómov demencie, liečba sa má ukončiť. Rovnako sa má zvážiť ukončenie liečby, ak už nie sú prítomné dôkazy o terapeutickom účinku.

Individuálnu odpoveď na rivastigmín nemožno predpovedať. Významnejší účinok liečby sa však pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so stredne ťažkou demenciou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so zrakovými halucináciami (pozri časť 5.1).

Účinok liečby sa nesledoval v klinických skúšaníach kontrolovaných placebom trvajúcich dlhšie ako 6 mesiacov.

Opätovné začatie liečby:

Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne. Titrovanie dávky sa má potom vykonať tak, ako je opísané vyššie.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene:

Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali (pozri časť 4.4).

Deti:

Rivastigmín sa neodporúča používať u detí.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov s

- precitlivosťou na liečivo, iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach. Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne, aby sa znížila možnosť nežiaducich reakcií (napr. vracania).

Titrovanie dávky: Nežiaduce reakcie (napr. hypertenzia a halucinácie u pacientov s Alzheimerovou demenciou a zhoršovanie extrapyramídových symptómov, najmä tremoru, u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou) sa pozorovali krátko po zvýšení dávky. Môže ich ovplyvniť zníženie dávky. V iných prípadoch sa rivastigmín vysadil (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s príznakmi a prejavmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť. Inhibítory cholinesterázy

vrátane rivastigmínu sa dávali do súvislosti so znížením hmotnosti u týchto pacientov. Počas liečby sa má sledovať hmotnosť pacienta.

V prípade silného vracania súvisiaceho s liečbou rivastigmínom sa musí primerane upraviť dávka, ako sa odporúča v časti 4.2. Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.8). Takéto príhody sa zjavne vyskytli najmä po zvýšení dávky alebo vysokých dávkach rivastigmínu.

Keď sa rivastigmín používa u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8), musí sa postupovať opatrne.

Rivastigmín môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má sa postupovať opatrne pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam.

Opatrne sa má postupovať pri predpisovaní inhibítorov cholinesterázy pacientom, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Cholinomimetiká môžu vyvolať alebo zosilniť retenciu moču a záchvaty kŕčov. Pri liečbe pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam sa odporúča opatrnosť.

Použitie rivastigmínu u pacientov s ťažkou demenciou pri Alzheimerovej chorobe alebo demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa nesledovalo, preto sa použitie u týchto populácií pacientov neodporúča.

Tak ako iné cholinomimetiká, rivastigmín môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramídové symptómy. Pozorovalo sa zhoršenie stavu (vrátane bradykinézy, dysskinézy a abnormálnej chôdze) a zvýšená incidencia alebo intenzita tremoru u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.8). Tieto udalosti v niektorých prípadoch viedli k vysadeniu rivastigmínu (napr. liečba sa ukončila pre tremor u 1,7 % pacientov pri rivastigmíne oproti 0 % pri placebe). Odporúča sa klinické monitorovanie týchto nežiaducich reakcií.

Osobitné populácie pacientov

U pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali. Avšak Rivastigmíne Teva sa môže používať u tejto populácie pacientov a je pri tom potrebný dôsledný dohľad.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rivastigmín ako inhibítor cholinesterázy môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií succinylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvažovať prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky sa rivastigmín nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami a môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Podanie rivastigmínu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a rivastigmínu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigminu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmin môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigminu. Nepozorovali sa účinky na fertilitu a embryofetálny vývoj u potkanov a králikov, s výnimkou dávok toxických pre matky. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmin má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

U zvierat sa rivastigmin vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmin vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigminom nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmin môže vyvolať závraty a ospalosť, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. V dôsledku toho má rivastigmin malý alebo stredne veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigminom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa zaznamenali gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane nauzey (38 %) a vracania (23 %), najmä počas titrácie dávky. V klinických skúšaníach sa zistilo, že pacientky boli viac náchylné na gastrointestinálne nežiaduce reakcie a na zníženie telesnej hmotnosti ako pacienti.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené ďalej v tabuľke 1, sú zhrnutím údajov u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených rivastigminom.

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú uvedené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a kategórii frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé	Infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia
Neznáme	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Agitovanosť
Časté	Zmätenosť
Časté	Úzkosť
Menej časté	Nespavosť
Menej časté	Depresia
Veľmi zriedkavé	Halucinácie

Neznáme	Agresivita, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Závraty
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Somnolencia
Časté	Tremor
Menej časté	Synkopa
Zriedkavé	Epileptické záchvaty
Veľmi zriedkavé	Extrapyramídové symptómy (vrátane zhoršenia Parkinsonovej choroby)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Angina pectoris
Veľmi zriedkavé	Srdcové arytmie (napr. bradykardia, atroventrikulárna blokáda, fibrilácia predsieni a tachykardia)
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Veľmi časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Zriedkavé	Vredy žalúdka a dvanástnika
Veľmi zriedkavé	Gastrointestinálne krvácanie
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída
Neznáme	Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.4).
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Zriedkavé	Exantém
Neznáme	Pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Celková nevoľnosť

Menej časté	Pády
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Pokles telesnej hmotnosti

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení rivastigmínom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 2

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia
Časté	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Časté	Úzkosť
Časté	Nepokoj
Neznáme	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Tremor
Časté	Závraty
Časté	Somnolencia
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Zhoršenie Parkinsonovej choroby
Časté	Bradykinéza
Časté	Dyskinéza
Menej časté	Dystónia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Bradykardia
Menej časté	Fibrilácia predsiení
Menej časté	Átrioventrikulárna blokáda
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Časté	Nadmerné vylučovanie slín
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Svalová stuhnutosť

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Abnormálna chôdza

Tabuľka 3 uvádza počet a percentuálny podiel pacientov zo špecifického klinického skúšania rivastigmínu trvajúceho 24 týždňov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou s vopred definovanými nežiaducimi udalosťami, ktoré môžu odrážať zhoršenie symptómov Parkinsonovej choroby.

Tabuľka 3

Vopred definované nežiaduce udalosti, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonovských symptómov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmín n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet sledovaných pacientov	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientov s vopred definovanými NU	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmerná sekrécia slín	5 (1,4)	0
Dyskinéza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinéza	1 (0,3)	0
Porucha pohybov	1 (0,3)	0
Bradykinéza	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystónia	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormálna chôdza	5 (1,4)	0
Rigidita svalov	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletová stuhnutosť	3 (0,8)	0
Strnulosť	1 (0,3)	0
Porucha motorickej funkcie	1 (0,3)	0

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Väčšina prípadov náhodného predávkovania nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom. Ak sa príznaky vyskytli, zahŕňali nauzeu, vracanie a hnačku, hypertenziu alebo halucinácie. Vzhľadom na známy vagotonický účinok inhibítorov cholinesterázy na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť aj bradykardia a/alebo synkopa. V jednom prípade došlo k požitiu 46 mg; po konzervatívnej liečbe sa pacient úplne zotavil v priebehu 24 hodín.

Liečba:

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 1 hodinu a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania nepodať ďalšiu dávku rivastigmínu počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatočná dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podávajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojenej s Alzheimerovou chorobou a s Parkinsonovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40 %. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE rivastigmínom v CSF závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť rivastigmínu sa stanovila prostredníctvom troch nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), CIBIC-Plus (všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a PDS (opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami, atď.).

Sledovaní pacienti mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou, získané v dvoch skúšaniach s premenlivým dávkovaním z celkovo troch pilotných multicentrických skúšaní trvajúcich 26 týždňov u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou sú uvedené ďalej v tabuľke 4. Klinicky významné zlepšenie v týchto skúšaniach sa *a priori* definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, zlepšenie CIBIC-Plus, alebo zlepšenie PDS najmenej o 10 %.

V tejto tabuľke sa uvádza aj neskoršia definícia odpovede. Druhotná definícia odpovede vyžadovala zlepšenie ADAS-Cog o 4 body alebo viac, žiadne zhoršenie CIBIC-Plus a žiadne zhoršenie PDS. Priemerná skutočná denná dávka u pacientov s odpoveďou v skupine liečenej 6-12 mg, ktorí zodpovedali tejto definícii, bola 9,3 mg. Je dôležité si uvedomiť, že stupnice hodnotenia používané pri tejto indikácii sa líšia a priame porovnania výsledkov pri rôznych liečivách nie je možné.

Tabuľka 4

	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)			
	Úmysel liečiť		Posledné prenesené pozorovanie	
Hodnotenie odpovede	Rivastigmín 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmín 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšenie najmenej o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšenie	29***	18	32***	19
PDS: zlepšenie najmenej o 10 %	26***	17	30***	18
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, bez zhoršenia CIBIC-Plus a PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické skúšania pri demencii spojenej s Parkinsonovou chorobou

Účinnosť rivastigmínu pri demencii spojenej s Parkinsonovou chorobou sa preukázala v multicentrickom, dvojito slepom, placebom kontrolovanom základnom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a vo fáze otvorenej extenzie trvajúcej 24 týždňov. Pacienti zaradení do tohto klinického skúšania mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom dvoch nezávislých hodnotení, ktoré sa vykonávali v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby, ako ďalej ukazuje tabuľka 5: ADAS-Cog, hodnotenie kognitívnych funkcií, a celkové hodnotenie ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabuľka 5

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmín	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populácia	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,1$\pm$8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	2,88 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populácia	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,5$\pm$8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	3,54 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

² Priemerné údaje uvedené pre zjednodušenie, analýza kategórií vykonaná prostredníctvom van Elterenovho testu

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

Hoci sa účinok liečby preukázal u celej populácie v klinickom skúšaní, údaje naznačujú, že väčší účinok liečby oproti placebo sa pozoroval v podskupine pacientov so stredne ťažkou demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov so zrakovými halucináciami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti so zrakovými halucináciami		Pacienti bez zrakových halucinácií	
ITT + RDO populácia	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	1,0$\pm$9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6$\pm$7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Upravený rozdiel v liečbe	4,27 ¹		2,09 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti so stredne ťažkou demenciou (MMSE 10-17)		Pacienti s ľahkou demenciou (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populácia	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,6$\pm$9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9$\pm$7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Upravený rozdiel v liečbe	4,73 ¹		2,14 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia:

Rivastigmín sa rýchlo a úplne resorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1 hodinu. Následkom interakcie rivastigmínu s jeho cieľovým enzýmom je zvýšenie biologickej dostupnosti asi 1,5-krát vyššie, ako sa očakáva od zvýšenia dávky. Absolútna biologická dostupnosť po dávke 3 mg je asi 36 % $\pm$ 13 %. Podanie rivastigmínu s jedlom oddiali resorpciu ($t_{\max}$) o 90 minút a zníži $C_{\max}$ a zvýši AUC približne o 30 %.

Distribúcia:

Väzba rivastigmínu na bielkoviny je približne 40 %. Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdánlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizmus:

Rivastigmín sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje (polčas v plazme je približne 1 hodina), hlavne hydrolýzou sprostredkovanou cholinesterázou na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (< 10%). Na základe zistení v sledovaniach *in vitro* a na zvieratách sa hlavné izoenzy my cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigmínu. Celkový plazmatický klírens rivastigmínu bol približne 130 l/hod po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/hod po dávke 2,7 mg podanej intravenózne.

Vylučovanie:

Nezmenený rivastigmin sa nenachádza v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie. Po podaní ^{14}C -rivastigminu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (> 90 %) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje stolicou. Nedochádza k akumulácii rivastigminu alebo dekarbamylovaného metabolitu u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Starší pacienti:

Zatiaľ čo biologická dostupnosť rivastigminu je vyššia u starších ako u mladších zdravých dobrovoľníkov, sledovania u pacientov s Alzheimerovou chorobou, ktorí boli vo veku 50 až 92 rokov, nepreukázali zmenu biologickej dostupnosti s vekom.

Pacienti s poškodením funkcie pečene:

$C_{\max}$ rivastigminu bola približne o 60 % vyššia a AUC rivastigminu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek:

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu boli viac ako dvojnásobné u osôb so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; $C_{\max}$ a AUC rivastigminu sa však nezmenili u osôb s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom, myšiam a psom sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. V sledovaniach na zvieratách sa pre citlivosť použitých zvieracích modelov nedosiahlo bezpečné rozmedzie expozície u ľudí.

Rivastigmin nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je maximálna klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny.

Karcinogenita sa nedokázala v sledovaniach na myšiach a potkanoch pri najvyššej znášanej dávke, hoci expozícia rivastigminu a jeho metabolitov bola nižšia, ako je expozícia u ľudí. Pri prepočte na plochu povrchu tela bola expozícia rivastigminu a jeho metabolitov približne rovnaká, ako je pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, t.j. 12 mg/deň; ak sa však porovná s najvyššou dávkou u ľudí, dosiahol sa u zvierat asi 6-násobok.

U zvierat rivastigmin prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom neukázali teratogénny potenciál rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Náplň kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylmetylcelulóza
Koloidný oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal kapsuly

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Atrament použitý na potlač - Čierna S-1-17822/S-1-17823:

Šelaková glazúra - 45 %

Čierny oxid železitý

Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- HDPE obal na tablety s polypropylénovým viečkom a poistnou plombou: 250 kapsúl.
- 28, 56 alebo 112 kapsúl v priehľadných PVC/Alu pretláčacích blistroch.
- 50 x 1 kapsúl v PVC/Alu pretláčacích perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Oranžová vrchná časť s označením „R“ a oranžová spodná časť s označením „4,5“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie alebo demencie spojennej s Parkinsonovou chorobou. Diagnóza sa má stanoviť v súlade s platnými smernicami. Liečba rivastigmínom sa má začať len vtedy, ak je prítomný opatrovateľ, ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Rivastigmín sa má podávať dvakrát denne, s ranným a večerným jedlom. Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

Začiatková dávka:

1,5 mg dvakrát denne.

Titrovanie dávky:

Začiatková dávka je 1,5 mg dvakrát denne. Ak sa táto dávka dobre znáša po najmenej dvoch týždňoch liečby, dávku možno zvýšiť na 3 mg dvakrát denne. Následné zvýšenia na 4,5 mg a potom na 6 mg dvakrát denne majú byť tiež založené na dobrej znášanlivosti aktuálnej dávky a možno o nich uvažovať po najmenej dvoch týždňoch liečby pri tomto dávkovaní.

Ak sa počas liečby pozorujú nežiaduce reakcie (napr. nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo strata chuti do jedenia), pokles telesnej hmotnosti alebo zhoršenie extrapyramídových symptómov (napr. tremoru) u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, môžu sa zmierniť vynechaním jednej alebo viacerých dávok. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú, denná dávka sa má prechodne znížiť na predchádzajúcu dobre znášanú dávku alebo sa liečba môže ukončiť.

Udržiavacia dávka:

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denne; na dosiahnutie maximálnej terapeutickej prospešnosti sa pacienti majú udržiavať na najvyššej dávke, ktorú dobre znášajú. Odporúčaná maximálna denná dávka je 6 mg dvakrát denne.

V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ je pre pacienta terapeuticky prospešná. Preto sa má klinická prospešnosť rivastigmínu pravidelne prehodnocovať, zvlášť ak sa pacient lieči dávkami nižšími ako 3 mg dvakrát denne. Ak sa po 3 mesiacoch liečby udržiavacou dávkou priaznivo neovplyvní rýchlosť zhoršovania symptómov demencie, liečba sa má ukončiť. Rovnako sa má zvážiť ukončenie liečby, ak už nie sú prítomné dôkazy o terapeutickom účinku.

Individuálnu odpoveď na rivastigmín nemožno predpovedať. Významnejší účinok liečby sa však pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so stredne ťažkou demenciou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so zrakovými halucináciami (pozri časť 5.1).

Účinok liečby sa nesledoval v klinických skúšaníach kontrolovaných placebom trvajúcich dlhšie ako 6 mesiacov.

Opätovné začatie liečby:

Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne. Titrovanie dávky sa má potom vykonať tak, ako je opísané vyššie.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene:

Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali (pozri časť 4.4).

Deti:

Rivastigmín sa neodporúča používať u detí.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov s

- precitlivosťou na liečivo, iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku,

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach. Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne, aby sa znížila možnosť nežiaducich reakcií (napr. vracania).

Titrovanie dávky: Nežiaduce reakcie (napr. hypertenzia a halucinácie u pacientov s Alzheimerovou demenciou a zhoršovanie extrapyramídových symptómov, najmä tremoru, u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou) sa pozorovali krátko po zvýšení dávky. Môže ich ovplyvniť zníženie dávky. V iných prípadoch sa rivastigmín vysadil (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie, a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s príznakmi a prejavmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť. Inhibítory cholinesterázy

vrátane rivastigmínu sa dávali do súvislosti so znížením hmotnosti u týchto pacientov. Počas liečby sa má sledovať hmotnosť pacienta.

V prípade silného vracania súvisiaceho s liečbou rivastigmínom sa musí primerane upraviť dávka, ako sa odporúča v časti 4.2. Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.8). Takéto príhody sa zjavne vyskytli najmä po zvýšení dávky alebo vysokých dávkach rivastigmínu.

Keď sa rivastigmín používa u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8), musí sa postupovať opatrne.

Rivastigmín môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má sa postupovať opatrne pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam.

Opatrne sa má postupovať pri predpisovaní inhibítorov cholinesterázy pacientom, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Cholinomimetiká môžu vyvolať alebo zosilniť retenciu moču a záchvaty kŕčov. Pri liečbe pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam sa odporúča opatrnosť.

Použitie rivastigmínu u pacientov s ťažkou demenciou pri Alzheimerovej chorobe alebo demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa nesledovalo, preto sa použitie u týchto populácií pacientov neodporúča.

Tak ako iné cholinomimetiká, rivastigmín môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramídové symptómy. Pozorovalo sa zhoršenie stavu (vrátane bradykinézy, dysskinézy a abnormálnej chôdze) a zvýšená incidencia alebo intenzita tremoru u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.8). Tieto udalosti v niektorých prípadoch viedli k vysadeniu rivastigmínu (napr. liečba sa ukončila pre tremor u 1,7 % pacientov pri rivastigmíne oproti 0 % pri placebe). Odporúča sa klinické monitorovanie týchto nežiaducich reakcií.

Osobitné populácie pacientov

U pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali. Avšak Rivastigmíne Teva sa môže používať u tejto populácie pacientov a je pri tom potrebný dôsledný dohľad.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rivastigmín ako inhibítor cholinesterázy môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií succinylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvažovať prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky sa rivastigmín nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami a môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Podanie rivastigmínu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a rivastigmínu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigmínu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmín môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigmínu. Nepozorovali sa účinky na fertilitu a embryofetálny vývoj u potkanov a králikov, s výnimkou dávok toxických pre matky. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmín má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

U zvierat sa rivastigmín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmín vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmín môže vyvolať závraty a ospalosť, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. V dôsledku toho má rivastigmín malý alebo stredne veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigmínom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa zaznamenali gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane nauzey (38 %) a vracania (23 %), najmä počas titrácie dávky. V klinických skúšaníach sa zistilo, že pacientky boli viac náchylné na gastrointestinálne nežiaduce reakcie a na zníženie telesnej hmotnosti ako pacienti.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené ďalej v tabuľke 1, sú zhrnutím údajov u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených rivastigmínom.

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú uvedené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a kategórii frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé	Infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia
Neznáme	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Agitovanosť
Časté	Zmätenosť
Časté	Úzkosť
Menej časté	Nespavosť
Menej časté	Depresia
Veľmi zriedkavé	Halucinácie

Neznáme	Agresivita, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Závraty
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Somnolencia
Časté	Tremor
Menej časté	Synkopa
Zriedkavé	Epileptické záchvaty
Veľmi zriedkavé	Extrapyramídové symptómy (vrátane zhoršenia Parkinsonovej choroby)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Angina pectoris
Veľmi zriedkavé	Srdcové arytmie (napr. bradykardia, atroventrikulárna blokáda, fibrilácia predsieni a tachykardia)
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Veľmi časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Zriedkavé	Vredy žalúdka a dvanástnika
Veľmi zriedkavé	Gastrointestinálne krvácanie
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída
Neznáme	Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.4).
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Zriedkavé	Exantém
Neznáme	Pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Celková nevoľnosť

Menej časté	Pády
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Pokles telesnej hmotnosti

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení rivastigmínom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 2

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia
Časté	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Časté	Úzkosť
Časté	Nepokoj
Neznáme	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Tremor
Časté	Závraty
Časté	Somnolencia
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Zhoršenie Parkinsonovej choroby
Časté	Bradykinéza
Časté	Dyskinéza
Menej časté	Dystónia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Bradykardia
Menej časté	Fibrilácia predsiení
Menej časté	Átrioventrikulárna blokáda
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Časté	Nadmerné vylučovanie slín
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Svalová stuhnutosť

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Abnormálna chôdza

Tabuľka 3 uvádza počet a percentuálny podiel pacientov zo špecifického klinického skúšania rivastigmínu trvajúceho 24 týždňov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou s vopred definovanými nežiaducimi udalosťami, ktoré môžu odrážať zhoršenie symptómov Parkinsonovej choroby.

Tabuľka 3

Vopred definované nežiaduce udalosti, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonovských symptómov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmín n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet sledovaných pacientov	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientov s vopred definovanými NU	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmerná sekrécia slín	5 (1,4)	0
Dyskinéza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinéza	1 (0,3)	0
Porucha pohybov	1 (0,3)	0
Bradykinéza	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystónia	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormálna chôdza	5 (1,4)	0
Rigidita svalov	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletová stuhnutosť	3 (0,8)	0
Strnulosť	1 (0,3)	0
Porucha motorickej funkcie	1 (0,3)	0

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Väčšina prípadov náhodného predávkovania nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom. Ak sa príznaky vyskytli, zahŕňali nauzeu, vracanie a hnačku, hypertenziu alebo halucinácie. Vzhľadom na známy vagotonický účinok inhibítorov cholinesterázy na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť aj bradykardia a/alebo synkopa. V jednom prípade došlo k požitiu 46 mg; po konzervatívnej liečbe sa pacient úplne zotavil v priebehu 24 hodín.

Liečba:

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 1 hodinu a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania nepodať ďalšiu dávku rivastigmínu počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatočná dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podávajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojenej s Alzheimerovou chorobou a s Parkinsonovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40 %. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE rivastigmínom v CSF závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť rivastigmínu sa stanovila prostredníctvom troch nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), CIBIC-Plus (všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a PDS (opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami, atď.).

Sledovaní pacienti mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou, získané v dvoch skúšaniach s premenlivým dávkovaním z celkovo troch pilotných multicentrických skúšaní trvajúcich 26 týždňov u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou sú uvedené ďalej v tabuľke 4. Klinicky významné zlepšenie v týchto skúšaniach sa *a priori* definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, zlepšenie CIBIC-Plus, alebo zlepšenie PDS najmenej o 10 %.

V tejto tabuľke sa uvádza aj neskoršia definícia odpovede. Druhotná definícia odpovede vyžadovala zlepšenie ADAS-Cog o 4 body alebo viac, žiadne zhoršenie CIBIC-Plus a žiadne zhoršenie PDS. Priemerná skutočná denná dávka u pacientov s odpoveďou v skupine liečenej 6-12 mg, ktorí zodpovedali tejto definícii, bola 9,3 mg. Je dôležité si uvedomiť, že stupnice hodnotenia používané pri tejto indikácii sa líšia a priame porovnania výsledkov pri rôznych liečivách nie je možné.

Tabuľka 4

	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)			
	Úmysel liečiť		Posledné prenesené pozorovanie	
Hodnotenie odpovede	Rivastigmín 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmín 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšenie najmenej o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšenie	29***	18	32***	19
PDS: zlepšenie najmenej o 10 %	26***	17	30***	18
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, bez zhoršenia CIBIC-Plus a PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické skúšania pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou

Účinnosť rivastigmínu pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou sa preukázala v multicentrickom, dvojito slepom, placebom kontrolovanom základnom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a vo fáze otvorenej extenzie trvajúcej 24 týždňov. Pacienti zaradení do tohto klinického skúšania mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom dvoch nezávislých hodnotení, ktoré sa vykonávali v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby, ako ďalej ukazuje tabuľka 5: ADAS-Cog, hodnotenie kognitívnych funkcií, a celkové hodnotenie ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabuľka 5

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmín	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populácia	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,1$\pm$8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	2,88 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populácia	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,5$\pm$8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	3,54 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

² Priemerné údaje uvedené pre zjednodušenie, analýza kategórií vykonaná prostredníctvom van Elterenovho testu

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

Hoci sa účinok liečby preukázal u celej populácie v klinickom skúšaní, údaje naznačujú, že väčší účinok liečby oproti placebo sa pozoroval v podskupine pacientov so stredne ťažkou demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov so zrakovými halucináciami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti so zrakovými halucináciami		Pacienti bez zrakových halucinácií	
ITT + RDO populácia	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	1,0$\pm$9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6$\pm$7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Upravený rozdiel v liečbe	4,27 ¹		2,09 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti so stredne ťažkou demenciou (MMSE 10-17)		Pacienti s ľahkou demenciou (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populácia	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,6$\pm$9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9$\pm$7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Upravený rozdiel v liečbe	4,73 ¹		2,14 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia:

Rivastigmín sa rýchlo a úplne resorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1 hodinu. Následkom interakcie rivastigmínu s jeho cieľovým enzýmom je zvýšenie biologickej dostupnosti asi 1,5-krát vyššie, ako sa očakáva od zvýšenia dávky. Absolútna biologická dostupnosť po dávke 3 mg je asi 36 % $\pm$ 13 %. Podanie rivastigmínu s jedlom oddiali resorpciu (t_{max}) o 90 minút a zníži C_{max} a zvýši AUC približne o 30 %.

Distribúcia:

Väzba rivastigmínu na bielkoviny je približne 40 %. Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdánlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizmus:

Rivastigmín sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje (polčas v plazme je približne 1 hodina), hlavne hydrolýzou sprostredkovanou cholinesterázou na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (< 10%). Na základe zistení v sledovaniach *in vitro* a na zvieratách sa hlavné izoenzýmy cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigmínu. Celkový plazmatický klírens rivastigmínu bol približne 130 l/hod po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/hod po dávke 2,7 mg podanej intravenózne.

Vylučovanie:

Nezmenený rivastigmin sa nenachádza v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie. Po podaní ^{14}C -rivastigminu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (> 90 %) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje stolicou. Nedochádza k akumulácii rivastigminu alebo dekarbamylovaného metabolitu u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Starší pacienti:

Zatiaľ čo biologická dostupnosť rivastigminu je vyššia u starších ako u mladších zdravých dobrovoľníkov, sledovania u pacientov s Alzheimerovou chorobou, ktorí boli vo veku 50 až 92 rokov, nepreukázali zmenu biologickej dostupnosti s vekom.

Pacienti s poškodením funkcie pečene:

$C_{\max}$ rivastigminu bola približne o 60 % vyššia a AUC rivastigminu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek:

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu boli viac ako dvojnásobné u osôb so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; $C_{\max}$ a AUC rivastigminu sa však nezmenili u osôb s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom, myšiam a psom sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. V sledovaniach na zvieratách sa pre citlivosť použitých zvieračích modelov nedosiahlo bezpečné rozmedzie expozície u ľudí.

Rivastigmin nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je maximálna klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny.

Karcinogenita sa nedokázala v sledovaniach na myšiach a potkanoch pri najvyššej znášanej dávke, hoci expozícia rivastigminu a jeho metabolitov bola nižšia, ako je expozícia u ľudí. Pri prepočte na plochu povrchu tela bola expozícia rivastigminu a jeho metabolitov približne rovnaká, ako je pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, t.j. 12 mg/deň; ak sa však porovná s najvyššou dávkou u ľudí, dosiahol sa u zvierat asi 6-násobok.

U zvierat rivastigmin prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom neukázali teratogénny potenciál rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Náplň kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylmetylcelulóza
Koloidný oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal kapsuly

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Atrament použitý na potlač - Čierna S-1-17822/S-1-17823:

Šelaková glazúra - 45 %

Čierny oxid železitý

Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- HDPE obal na tablety s polypropylénovým viečkom a poistnou plombou: 250 kapsúl.
- 28, 56 alebo 112 kapsúl v priehľadných PVC/Alu pretláčacích blistroch.
- 50 x 1 kapsúl v PVC/Alu pretláčacích perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 6 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Oranžová vrchná časť s označením „R“ a spodná časť telovej farby s označením „6“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie alebo demencie spojennej s Parkinsonovou chorobou. Diagnóza sa má stanoviť v súlade s platnými smernicami. Liečba rivastigmínom sa má začať len vtedy, ak je prítomný opatrovateľ, ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Rivastigmín sa má podávať dvakrát denne, s ranným a večerným jedlom. Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

Začiatková dávka:

1,5 mg dvakrát denne.

Titrovanie dávky:

Začiatková dávka je 1,5 mg dvakrát denne. Ak sa táto dávka dobre znáša po najmenej dvoch týždňoch liečby, dávku možno zvýšiť na 3 mg dvakrát denne. Následné zvýšenia na 4,5 mg a potom na 6 mg dvakrát denne majú byť tiež založené na dobrej znášanlivosti aktuálnej dávky a možno o nich uvažovať po najmenej dvoch týždňoch liečby pri tomto dávkovaní.

Ak sa počas liečby pozorujú nežiaduce reakcie (napr. nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo strata chuti do jedenia), pokles telesnej hmotnosti alebo zhoršenie extrapyramídových symptómov (napr. tremoru) u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, môžu sa zmierniť vynechaním jednej alebo viacerých dávok. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú, denná dávka sa má prechodne znížiť na predchádzajúcu dobre znášanú dávku alebo sa liečba môže ukončiť.

Udržiavacia dávka:

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denne; na dosiahnutie maximálnej terapeutickej prospešnosti sa pacienti majú udržiavať na najvyššej dávke, ktorú dobre znášajú. Odporúčaná maximálna denná dávka je 6 mg dvakrát denne.

V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ je pre pacienta terapeuticky prospešná. Preto sa má klinická prospešnosť rivastigmínu pravidelne prehodnocovať, zvlášť ak sa pacient lieči dávkami nižšími ako 3 mg dvakrát denne. Ak sa po 3 mesiacoch liečby udržiavacou dávkou priaznivo neovplyvní rýchlosť zhoršovania symptómov demencie, liečba sa má ukončiť. Rovnako sa má zvážiť ukončenie liečby, ak už nie sú prítomné dôkazy o terapeutickom účinku.

Individuálnu odpoveď na rivastigmín nemožno predpovedať. Významnejší účinok liečby sa však pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so stredne ťažkou demenciou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so zrakovými halucináciami (pozri časť 5.1).

Účinok liečby sa nesledoval v klinických skúšaníach kontrolovaných placebom trvajúcich dlhšie ako 6 mesiacov.

Opätovné začatie liečby:

Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne. Titrovanie dávky sa má potom vykonať tak, ako je opísané vyššie.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene:

Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali (pozri časť 4.4).

Deti:

Rivastigmín sa neodporúča používať u detí.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov s

- precitlivosťou na liečivo, iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku,

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach. Ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne, aby sa znížila možnosť nežiaducich reakcií (napr. vracania).

Titrovanie dávky: Nežiaduce reakcie (napr. hypertenzia a halucinácie u pacientov s Alzheimerovou demenciou a zhoršovanie extrapyramídových symptómov, najmä tremoru, u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou) sa pozorovali krátko po zvýšení dávky. Môže ich ovplyvniť zníženie dávky. V iných prípadoch sa rivastigmín vysadil (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s príznakmi a prejavmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť. Inhibítory cholinesterázy

vrátane rivastigmínu sa dávali do súvislosti so znížením hmotnosti u týchto pacientov. Počas liečby sa má sledovať hmotnosť pacienta.

V prípade silného vracania súvisiaceho s liečbou rivastigmínom sa musí primerane upraviť dávka, ako sa odporúča v časti 4.2. Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.8). Takéto príhody sa zjavne vyskytli najmä po zvýšení dávky alebo vysokých dávkach rivastigmínu.

Keď sa rivastigmín používa u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8), musí sa postupovať opatrne.

Rivastigmín môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má sa postupovať opatrne pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam.

Opatrne sa má postupovať pri predpisovaní inhibítorov cholinesterázy pacientom, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Cholinomimetiká môžu vyvolať alebo zosilniť retenciu moču a záchvaty kŕčov. Pri liečbe pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam sa odporúča opatrnosť.

Použitie rivastigmínu u pacientov s ťažkou demenciou pri Alzheimerovej chorobe alebo demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa nesledovalo, preto sa použitie u týchto populácií pacientov neodporúča.

Tak ako iné cholinomimetiká, rivastigmín môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramídové symptómy. Pozorovalo sa zhoršenie stavu (vrátane bradykinézy, dysskinézy a abnormálnej chôdze) a zvýšená incidencia alebo intenzita tremoru u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.8). Tieto udalosti v niektorých prípadoch viedli k vysadeniu rivastigmínu (napr. liečba sa ukončila pre tremor u 1,7 % pacientov pri rivastigmíne oproti 0 % pri placebe). Odporúča sa klinické monitorovanie týchto nežiaducich reakcií.

Osobitné populácie pacientov

U pacientov s klinicky významným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovali. Avšak Rivastigmíne Teva sa môže používať u tejto populácie pacientov a je pri tom potrebný dôsledný dohľad.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rivastigmín ako inhibítor cholinesterázy môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií succinylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvažovať prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky sa rivastigmín nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami a môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Podanie rivastigmínu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a rivastigmínu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigmínu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmín môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigmínu. Nepozorovali sa účinky na fertilitu a embryofetálny vývoj u potkanov a králikov, s výnimkou dávok toxických pre matky. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmín má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

U zvierat sa rivastigmín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmín vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmín môže vyvolať závraty a ospalosť, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. V dôsledku toho má rivastigmín malý alebo stredne veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigmínom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa zaznamenali gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane nauzey (38 %) a vracania (23 %), najmä počas titrácie dávky. V klinických skúšaníach sa zistilo, že pacientky boli viac náchylné na gastrointestinálne nežiaduce reakcie a na zníženie telesnej hmotnosti ako pacienti.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené ďalej v tabuľke 1, sú zhrnutím údajov u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených rivastigmínom.

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú uvedené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a kategórii frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé	Infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia
Neznáme	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Agitovanosť
Časté	Zmätenosť
Časté	Úzkosť
Menej časté	Nespavosť
Menej časté	Depresia
Veľmi zriedkavé	Halucinácie

Neznáme	Agresivita, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Závraty
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Somnolencia
Časté	Tremor
Menej časté	Synkopa
Zriedkavé	Epileptické záchvaty
Veľmi zriedkavé	Extrapyramídové symptómy (vrátane zhoršenia Parkinsonovej choroby)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Angina pectoris
Veľmi zriedkavé	Srdcové arytmie (napr. bradykardia, atroventrikulárna blokáda, fibrilácia predsieni a tachykardia)
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Veľmi časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Zriedkavé	Vredy žalúdka a dvanástnika
Veľmi zriedkavé	Gastrointestinálne krvácanie
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída
Neznáme	Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.4).
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Zriedkavé	Exantém
Neznáme	Pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Celková nevoľnosť

Menej časté	Pády
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Pokles telesnej hmotnosti

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení rivastigmínom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 2

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia
Časté	Dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Časté	Úzkosť
Časté	Nepokoj
Neznáme	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Tremor
Časté	Závraty
Časté	Somnolencia
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Zhoršenie Parkinsonovej choroby
Časté	Bradykinéza
Časté	Dyskinéza
Menej časté	Dystónia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Bradykardia
Menej časté	Fibrilácia predsiení
Menej časté	Átrioventrikulárna blokáda
Neznáme	Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea
Veľmi časté	Vracanie
Časté	Hnačka
Časté	Bolesť brucha a dyspepsia
Časté	Nadmerné vylučovanie slín
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Svalová stuhnutosť

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava a asténia
Časté	Abnormálna chôdza

Tabuľka 3 uvádza počet a percentuálny podiel pacientov zo špecifického klinického skúšania rivastigmínu trvajúceho 24 týždňov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou s vopred definovanými nežiaducimi udalosťami, ktoré môžu odrážať zhoršenie symptómov Parkinsonovej choroby.

Tabuľka 3

Vopred definované nežiaduce udalosti, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonovských symptómov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmín n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet sledovaných pacientov	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientov s vopred definovanými NU	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmerná sekrécia slín	5 (1,4)	0
Dyskinéza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinéza	1 (0,3)	0
Porucha pohybov	1 (0,3)	0
Bradykinéza	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystónia	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormálna chôdza	5 (1,4)	0
Rigidita svalov	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletová stuhnutosť	3 (0,8)	0
Strnulosť	1 (0,3)	0
Porucha motorickej funkcie	1 (0,3)	0

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Väčšina prípadov náhodného predávkovania nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom. Ak sa príznaky vyskytli, zahŕňali nauzeu, vracanie a hnačku, hypertenziu alebo halucinácie. Vzhľadom na známy vagotonický účinok inhibítorov cholinesterázy na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť aj bradykardia a/alebo synkopa. V jednom prípade došlo k požitiu 46 mg; po konzervatívnej liečbe sa pacient úplne zotavil v priebehu 24 hodín.

Liečba:

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 1 hodinu a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania nepodať ďalšiu dávku rivastigmínu počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatková dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podávajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojenej s Alzheimerovou chorobou a s Parkinsonovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40 %. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE rivastigmínom v CSF závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť rivastigmínu sa stanovila prostredníctvom troch nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), CIBIC-Plus (všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a PDS (opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami, atď.).

Sledovaní pacienti mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou, získané v dvoch skúšaniach s premenlivým dávkovaním z celkovo troch pilotných multicentrických skúšaní trvajúcich 26 týždňov u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou sú uvedené ďalej v tabuľke 4. Klinicky významné zlepšenie v týchto skúšaniach sa *a priori* definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, zlepšenie CIBIC-Plus, alebo zlepšenie PDS najmenej o 10 %.

V tejto tabuľke sa uvádza aj neskoršia definícia odpovede. Druhotná definícia odpovede vyžadovala zlepšenie ADAS-Cog o 4 body alebo viac, žiadne zhoršenie CIBIC-Plus a žiadne zhoršenie PDS. Priemerná skutočná denná dávka u pacientov s odpoveďou v skupine liečenej 6-12 mg, ktorí zodpovedali tejto definícii, bola 9,3 mg. Je dôležité si uvedomiť, že stupnice hodnotenia používané pri tejto indikácii sa líšia a priame porovnania výsledkov pri rôznych liečivách nie je možné.

Tabuľka 4

	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)			
	Úmysel liečiť		Posledné prenesené pozorovanie	
Hodnotenie odpovede	Rivastigmín 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmín 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšenie najmenej o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšenie	29***	18	32***	19
PDS: zlepšenie najmenej o 10 %	26***	17	30***	18
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, bez zhoršenia CIBIC-Plus a PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické skúšania pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou

Účinnosť rivastigmínu pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou sa preukázala v multicentrickom, dvojito slepom, placebom kontrolovanom základnom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a vo fáze otvorenej extenzie trvajúcej 24 týždňov. Pacienti zaradení do tohto klinického skúšania mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10 - 24. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom dvoch nezávislých hodnotení, ktoré sa vykonávali v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby, ako ďalej ukazuje tabuľka 5: ADAS-Cog, hodnotenie kognitívnych funkcií, a celkové hodnotenie ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabuľka 5

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmín	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populácia	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,1$\pm$8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	2,88 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populácia	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,5$\pm$8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7$\pm$1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	3,54 ¹		n/a	
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

² Priemerné údaje uvedené pre zjednodušenie, analýza kategórií vykonaná prostredníctvom van Elterenovho testu

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

Hoci sa účinok liečby preukázal u celej populácie v klinickom skúšaní, údaje naznačujú, že väčší účinok liečby oproti placebo sa pozoroval v podskupine pacientov so stredne ťažkou demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov so zrakovými halucináciami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti so zrakovými halucináciami		Pacienti bez zrakových halucinácií	
ITT + RDO populácia	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	1,0$\pm$9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6$\pm$7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Upravený rozdiel v liečbe	4,27 ¹		2,09 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti so stredne ťažkou demenciou (MMSE 10-17)		Pacienti s ľahkou demenciou (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populácia	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Priemerná východisková hodnota $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch $\pm$ SD	2,6$\pm$9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9$\pm$7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Upravený rozdiel v liečbe	4,73 ¹		2,14 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia:

Rivastigmín sa rýchlo a úplne resorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1 hodinu. Následkom interakcie rivastigmínu s jeho cieľovým enzýmom je zvýšenie biologickej dostupnosti asi 1,5-krát vyššie, ako sa očakáva od zvýšenia dávky. Absolútna biologická dostupnosť po dávke 3 mg je asi 36 % $\pm$ 13 %. Podanie rivastigmínu s jedlom oddiali resorpciu (t_{max}) o 90 minút a zníži C_{max} a zvýši AUC približne o 30 %.

Distribúcia:

Väzba rivastigmínu na bielkoviny je približne 40 %. Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdánlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizmus:

Rivastigmín sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje (polčas v plazme je približne 1 hodina), hlavne hydrolýzou sprostredkovanou cholinesterázou na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (< 10%). Na základe zistení v sledovaniach *in vitro* a na zvieratách sa hlavné izoenzy my cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigmínu. Celkový plazmatický klírens rivastigmínu bol približne 130 l/hod po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/hod po dávke 2,7 mg podanej intravenózne.

Vylučovanie:

Nezmenený rivastigmin sa nenachádza v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie. Po podaní ^{14}C -rivastigminu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (> 90 %) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje stolicou. Nedochádza k akumulácii rivastigminu alebo dekarbamylovaného metabolitu u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Starší pacienti:

Zatiaľ čo biologická dostupnosť rivastigminu je vyššia u starších ako u mladších zdravých dobrovoľníkov, sledovania u pacientov s Alzheimerovou chorobou, ktorí boli vo veku 50 až 92 rokov, nepreukázali zmenu biologickej dostupnosti s vekom.

Pacienti s poškodením funkcie pečene:

$C_{\max}$ rivastigminu bola približne o 60 % vyššia a AUC rivastigminu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek:

$C_{\max}$ a AUC rivastigminu boli viac ako dvojnásobné u osôb so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; $C_{\max}$ a AUC rivastigminu sa však nezmenili u osôb s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom, myšiam a psom sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. V sledovaniach na zvieratách sa pre citlivosť použitých zvieračích modelov nedosiahlo bezpečné rozmedzie expozície u ľudí.

Rivastigmin nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je maximálna klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny.

Karcinogenita sa nedokázala v sledovaniach na myšiach a potkanoch pri najvyššej znášanej dávke, hoci expozícia rivastigminu a jeho metabolitov bola nižšia, ako je expozícia u ľudí. Pri prepočte na plochu povrchu tela bola expozícia rivastigminu a jeho metabolitov približne rovnaká, ako je pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, t.j. 12 mg/deň; ak sa však porovná s najvyššou dávkou u ľudí, dosiahol sa u zvierat asi 6-násobok.

U zvierat rivastigmin prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom neukázali teratogénny potenciál rivastigminu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Náplň kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylmetylcelulóza
Koloidný oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal kapsuly

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Atrament použitý na potlač - Čierna S-1-17822/S-1-17823:

Šelaková glazúra - 45 %

Čierny oxid železitý

Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- HDPE obal na tablety s polypropylénovým viečkom a poistnou plombou: 250 kapsúl.
- 28, 56 alebo 112 kapsúl v priehľadných PVC/Alu pretláčacích blistroch.
- 50 x 1 kapsúl v PVC/Alu pretláčacích perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

**A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Francúzsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Farmakovigilančný systém

Držiteľ registrácie musí zabezpečiť, že systém farmakovigilancie predstavený v Module 1.8.1. žiadosti o registráciu je na mieste a funkčný pred uvedením lieku na trh a zatiaľ čo je liek uvedený na trh.

PSURy

Plán podania PSUR pre Rivastigmine tvrdé kapsuly by mal nasledovať plán podaní PSURov pre referenčný liek.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa – Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH****Blistre**

28 tvrdých kapsúl
50 x 1 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl

Fľaše

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rivastigmine Teva 1,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister – Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Obal na tablety - Samolepiaci, papierový štítok – Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigminiumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa – Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 3 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH****Blistre**

28 tvrdých kapsúl
50 x 1 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl

Fľaše

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rivastigmine Teva 3 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister – Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Obal na tablety - Samolepiaci, papierový štítok – Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigminiumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 3 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa – Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH****Blistre**

28 tvrdých kapsúl
50 x 1 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl

Fľaše

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rivastigmine Teva 4,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister – Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Obal na tablety - Samolepiaci, papierový štítok – Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa – Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 6 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH****Blistre**

28 tvrdých kapsúl
50 x 1 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl

Fľaše

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rivastigmine Teva 6 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister – Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Obal na tablety - Samolepiaci, papierový štítok – Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly
Rivastigmín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje rivastigmíniumhydrogéntartarát v množstve zodpovedajúcom 6 mg rivastigmínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Kapsuly prehltajte celé, bez drvenia alebo otvárania.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly

Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly

Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly

Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly

Rivastigmín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Rivastigmine Teva a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Rivastigmine Teva
3. Ako užívať Rivastigmine Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rivastigmine Teva
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE RIVASTIGMINE TEVA A NA ČO SA POUŽÍVA

Liečivo v Rivastigmine Teva je rivastigmín.

Rivastigmín patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory cholinesterázy.

Rivastigmine Teva sa používa na liečbu porúch pamäti u pacientov s Alzheimerovou chorobou. Používa sa aj na liečbu demencie u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

2. SKÔR AKO UŽIJETE RIVASTIGMINE TEVA

NEUŽÍVAJTE Rivastigmine Teva

- keď ste alergický (precitlivý) na rivastigmín (liečivo v Rivastigmine Teva) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Rivastigminu Teva uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie pre používateľov.
- Ak sa Vás to týka, povedzte to svojmu lekárovi a neužite Rivastigmine Teva.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Rivastigminu Teva

- ak máte alebo ste niekedy mali nepravidelný tep srdca,
- ak máte alebo ste niekedy mali aktívny vred žalúdka,
- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti pri močení,
- ak máte alebo ste niekedy mali záchvaty kŕčov,
- ak máte alebo ste niekedy mali astmu alebo závažné ochorenie dýchacích ciest,
- ak máte alebo ste niekedy mali zhoršenú funkciu obličiek.
- ak máte alebo ste niekedy mali zhoršenú funkciu pečene.
- ak sa trasiete,
- ak máte nízku telesnú hmotnosť.
- ak máte reakcie v tráviacej sústave, napríklad nutkanie na vracanie a vracanie a hnačku. Možno budete odvodnený (stratíte príliš veľa tekutiny), ak vracanie alebo hnačka trvajú dlhšie.

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, lekár Vás počas liečby týmto liekom možno bude musieť starostlivejšie sledovať.

Keď ste neužili Rivastigmine Teva niekoľko dní, neužite ďalšiu dávku, kým sa neporozprávate so svojím lekárom.

Použitie Rivastigminu Teva u detí a dospievajúcich (vo veku menej ako 18 rokov) sa neodporúča.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Rivastigmine Teva sa nemá podávať súčasne s inými liekmi, ktoré majú podobné účinky ako Rivastigmine Teva. Rivastigmine Teva môže ovplyvniť účinok anticholinergných liekov (liekov používaných na zmiernenie kŕčov žalúdka, liečbu Parkinsonovej choroby alebo zabránenie nevoľnosti vyvolanej cestovaním dopravnými prostriedkami).

Ak sa musíte podrobiť operácii počas liečby Rivastigminom Teva, povedzte o tom lekárovi skôr, ako Vám podajú anestetikum, pretože Rivastigmine Teva môže počas anestézie zosilniť účinky niektorých liekov na uvoľnenie svalstva.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak otehotníte počas liečby, povedzte o tom svojmu lekárovi. Počas tehotenstva je lepšie vyvarovať sa užívania Rivastigminu Teva, ak to nie je vyslovene nevyhnutné.

Počas liečby Rivastigminom Teva nedojčíte.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Váš lekár Vám povie, či Vám Vaše ochorenie dovoľuje bezpečne viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Rivastigmine Teva môže hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky vyvolať závraty a ospalosť. Ak pocítite závraty alebo ospalosť, neved'te vozidlo, neobsluhujte stroje a nevykonávajte činnosti, ktoré vyžadujú pozornosť.

3. AKO UŽÍVAŤ RIVASTIGMINE TEVA

Vždy užívajte Rivastigmine Teva presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako začať liečbu

Váš lekár Vám povie, akú dávku Rivastigminu Teva máte užívať.

- Liečba sa zvyčajne začína nízkou dávkou.
- Lekár Vám bude dávku pomaly zvyšovať v závislosti od Vašej odpovede na liečbu.
- Najvyššia dávka, ktorá sa má užívať, je 6,0 mg dvakrát denne.

Lekár si bude pravidelne overovať, ako u Vás liek účinkuje. Lekár bude sledovať počas liečby aj Vašu telesnú hmotnosť.

Ak ste neužili Rivastigmine Teva počas niekoľkých dní, neužite ďalšiu dávku, kým sa neporozprávate so svojím lekárom.

Užívanie tohto lieku

- Povedzte svojmu opatrovateľovi, že užívate Rivastigmine Teva.
- Aby bol liek pre Vás prospešný, užívajte ho každý deň.
- Užívajte Rivastigmine Teva dvakrát denne, ráno a večer pri jedle.
- Kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich nápojom.
- Kapsuly neotvárajte a nedrvtvte.

Ak užijete viac Rivastigminu Teva, ako máte

Ak omylom užijete viac Rivastigmine Tevau, ako máte, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie. U niektorých ľudí, ktorí omylom užili príliš veľa Rivastigminu Teva, sa vyskytlo nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka, vysoký tlak krvi a halucinácie. Môže sa vyskytnúť aj pomalý tep srdca a mdloby.

Ak zabudnete užiť Rivastigmine Teva

Ak zistíte, že ste zabudli užiť dávku Rivastigminu Teva, počkajte a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Rivastigmine Teva môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Vedľajšie účinky sa u Vás môžu vyskytnúť častejšie na začiatku užívania lieku alebo keď sa Vám zvýši dávka. Tieto vedľajšie účinky zvyčajne pomaly vymiznú, keď si Vaše telo zvykne na liek.

Častota výskytu je určená nasledovne:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 pacientov)

Časté (postihujú 1 až 10 zo 100 pacientov)

Menej časté (postihujú 1 až 10 z 1 000 pacientov)

Zriedkavé (postihujú 1 až 10 z 10 000 pacientov)

Veľmi zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov)

Neznáme (častota nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Veľmi časté

- Závraty
- Strata chuti do jedenia
- Ťažkosti so žalúdkom, napríklad nutkanie na vracanie (nausea) alebo vracanie, hnačka

Časté

- Úzkosť
- Potenie
- Bolesť hlavy
- Pálenie záhy
- Zníženie telesnej hmotnosti
- Bolesť žalúdka
- Rozrušenosť
- Únava alebo slabosť
- Celková nevoľnosť
- Tras alebo zmätenosť

Menej časté

- Depresia
- Nespavosť
- Mdloby alebo náhodné pády

- Zmeny funkcie pečene

Zriedkavé

- Bolesť na hrudi
- Vyrážky, svrbenie
- Záchvaty kŕčov
- Vredy žalúdka alebo tenkého čreva

Veľmi zriedkavé

- Vysoký tlak krvi
- Infekcia močových ciest
- Videnie vecí, ktoré nie sú (halucinácie)
- Ťažkosti so srdcovým rytmom, napríklad rýchly alebo pomalý tep srdca
- Krvácanie do tráviacej sústavy – prejavuje sa ako krv v stolici alebo pri vracaní
- Zápal podžalúdkovej žľazy – k príznakom patrí silná bolesť v hornej časti brucha, často sprevádzaná nutkaním na vracanie alebo vracaním
- Prejavy Parkinsonovej choroby sa zhoršia alebo vzniknú podobné príznaky – napríklad stuhnutosť svalov, ťažkosti pri vykonávaní pohybov

Neznáme

- Silné vracanie, ktoré môže spôsobiť natrhnutie trubice spájajúcej ústa so žalúdkom (pažeráka)
- Odvodnenie (prílišná strata tekutiny)
- Poruchy funkcie pečene (žltá koža, zožltnutie očných bielok, neobvyklé stmavnutie moču alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie, vracanie, únava a strata chuti do jedenia)
- Agresivita, nepokoj
- Nepravidelný tep srdca

Pacienti s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou

U týchto pacientov sú niektoré vedľajšie účinky častejšie. Vyskytujú sa u nich aj ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté

- Tras

Časté

- Úzkosť
- Nepokoj
- Pomalý tep srdca
- Nespavosť
- Nadmerné slinenie a odvodnenie
- Nenormálne pomalé alebo samovoľné pohyby
- Prejavy Parkinsonovej choroby sa zhoršia alebo vzniknú podobné príznaky – napríklad stuhnutosť svalov, ťažkosti pri vykonávaní pohybov

Menej časté

- Nepravidelný tep srdca a slabá kontrola pohybov

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri Rivastigmine transdermálnych náplastiach a ktoré sa môžu vyskytnúť pri tvrdých kapsulách:

Časté

- Horúčka
- Ťažká zmätenosť

Ak sa u Vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, spojte sa so svojím lekárom, pretože možno potrebujete lekárske ošetrovanie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ RIVASTIGMINE TEVA

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Rivastigmine Teva po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Rivastigmine Teva obsahuje

Liečivo je rivastigmín.

Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly obsahujú 1,5 mg rivastigmínu vo forme rivastigmíniumhydrogéntartarátu.

Rivastigmine Teva 3,0 mg tvrdé kapsuly obsahujú 3 mg rivastigmínu vo forme rivastigmíniumhydrogéntartarátu.

Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly obsahujú 4,5 mg rivastigmínu vo forme rivastigmíniumhydrogéntartarátu.

Rivastigmine Teva 6,0 mg tvrdé kapsuly obsahujú 6 mg rivastigmínu vo forme rivastigmíniumhydrogéntartarátu.

Ďalšie zložky sú:

Náplň kapsuly - mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát.

Obal kapsuly - oxid titaničitý (E171), želatína a atrament použitý na potlač Čierna S-1-17822/S-1-17823 (šelaková glazúra - 45 % v etanole obsahujúca čierny oxid železitý, N-butanol, izopropylalkohol, propylénalkohol a koncentrovaný roztok amoniaku). Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg a 6 mg tvrdé kapsuly navyše obsahujú červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rivastigmine Teva a obsah balenia

Tvrdá kapsula

- Rivastigmine Teva 1,5 mg tvrdé kapsuly: Biela vrchná časť s označením „R“ a biela spodná časť s označením „1,5“.
- Rivastigmine Teva 3 mg tvrdé kapsuly: Vrchná časť telovej farby s označením „R“ a spodná časť telovej farby s označením „3“.
- Rivastigmine Teva 4,5 mg tvrdé kapsuly: Oranžová vrchná časť s označením „R“ a oranžová spodná časť s označením „4,5“.
- Rivastigmine Teva 6 mg tvrdé kapsuly: Oranžová vrchná časť s označením „R“ a spodná časť telovej farby s označením „6“.

Tvrdé kapsuly Rivastigminu Teva sú dostupné v blisteroch obsahujúcich 28, 56 a 112 kapsúl, v perforovaných blisteroch obsahujúcich 50 x 1 kapsúl a vo fľašiach obsahujúcich 250 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

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

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

alebo:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Spojené kráľovstvo

alebo:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
Postbus 552,
2003 RN Haarlem
Holandsko

alebo:
TEVA Santé Sa,
Rue Bellocier, 89107,
Sens,
Francúzsko

alebo:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Česká republika

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH

Tel: (49) 073140208

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Genéricos Española, 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 Sweden AB

Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich

Teva Generics GmbH

Tel: (49) 351 834 0

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

Teva Sweden AB

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

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1323 501 111

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.