

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg trde kapsule
Rivastigmin HEXAL 3 mg trde kapsule
Rivastigmin HEXAL 4,5 mg trde kapsule
Rivastigmin HEXAL 6 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina.
Ena kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat, ki ustreza 3 mg rivastigmina.
Ena kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat, ki ustreza 4,5 mg rivastigmina.
Ena kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat, ki ustreza 6 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rumenim pokrovčkom in rumenim telesom kapsule z rdečim napisom "RIV 1,5 mg".

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z oranžnim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule z rdečim napisom "RIV 3 mg".

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rdečim pokrovčkom in rdečim telesom kapsule z belim napisom "RIV 4,5 mg".

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rdečim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule z rdečim napisom "RIV 6 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.
Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo redno spremljal bolnikovo jemanje zdravila.

Odmerjanje

Rivastigmin mora bolnik jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom. Kapsule mora pogoltniti cele.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, lahko odmerek povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga je bolnik poprej še dobro prenašal, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za doseganje največjega zdravilnega učinka moramo bolnike vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od njega terapevtske koristi. Zato moramo klinično koristnost rivastigmina redno ponovno ocenjevati, posebno pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, ki so manjši od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih vzdrževalnega odmerka slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Prekinitev tudi pretehtamo, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Vendar pa so boljši terapevtski učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso proučevali v preskušanjih, kontroliranih s placebom, daljših od 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Posebne populacije

Okvare ledvic in jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število neželenih učinkov bolj odvisno od odmerka. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili, vendar se kapsule rivastigmina lahko uporabljajo pri tej populaciji bolnikov, če se izvaja natančno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Rivastigmin HEXAL ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom, v anamnezi (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom se lahko pojavijo kožne reakcije na mestu apliciranja, ki običajno imajo blago ali zmerno intenzivnost. Vendar uporaba transdermalnih obližev z rivastigminom lahko privede do alergijskega kontaktnega dermatitisa.

Sum na alergijski kontaktni dermatitis je treba postaviti, če se reakcija na mestu apliciranja razširi preko robov obliža, če obstajajo dokazi intenzivnejše lokalne reakcije (npr. povečan eritem, edem, papule, vezikli) in če se simptomi bistveno ne izboljšajo v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža. V takšnih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih se pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom pojavi reakcija na mestu apliciranja, ki lahko kaže na alergijski kontaktni dermatitis in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen in če se uvede skrben zdravniški nadzor. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzibilizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do (diseminiranega) alergijskega dermatitisa ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titiranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco in poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). Le-ti se utegnejo odzvati na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so rivastigmin ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogostejše pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo. Hujšanje pri teh bolnikih povezujejo z zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo spremljati bolnikovo telesno maso.

V primeru hudega bruhanja v povezavi z zdravljenjem z rivastigminom je treba ustrezno prilagoditi odmerke, kot je priporočeno v poglavju 4.2. V nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali visokih odmerkih rivastigmina.

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinusni blok, atriioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z nekaterimi zaviralci holinesteraz, vključno z rivastigminom, se lahko pojavi podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroči bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za pojav torsade de pointes, predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja. Potrebna je previdnost pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT ali s tem stanjem v družinski anamnezi ali z večjim tveganjem za pojav torsade de pointes; na primer pri tistih, ki imajo nekompenzirano srčno popuščanje, nedaven miokardni infarkt, bradiaritmije, bolnikov, ki so nagnjeni k hipokaliemiji ali hipomagneziemiji ali sočasno uporabljajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je potrebna previdnost.

Pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je potrebna previdnost.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, nagnjenih k takim boleznim, je potrebna previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s težko demenco pri Alzheimerjevi bolezni ali v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (na primer starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato uporaba pri teh skupinah bolnikov ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči poslabšanje ali pojav ekstrapiramidnih simptomov. Pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) in povečano pojavnost in intenzivnost tremorja (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so v nekaterih primerih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. z rivastigminom 1,7 % prekinitev zaradi tremorja v primerjavi z 0 % pri placebo). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Morate se natančno ravnati po priporočilih za titriranje odmerjanja glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Rivastigmin HEXAL v tej populaciji bolnikov lahko uporabi in potrebno je natančno spremljanje.

Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov in možnih aditivnih učinkov se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil (npr. oksibutinin, tolterodin).

Poročali so o aditivnih učinkih, ki vodijo do bradikardije (ki lahko povzroči sinkopo) pri kombinirani uporabi različnih zaviralcev receptorjev beta (vključno z atenololom) in rivastigmina. Kardiovaskularni zaviralci receptorjev beta so lahko povezani z večjim tveganjem, vendar so poročali tudi o bolnikih, ki so uporabljali druge zaviralce receptorjev beta. Zato je treba previdno ravnati pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z zaviralci receptorjev beta in drugimi zdravili proti bradikardiji (npr. antiaritmiki iz skupine III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, digitalisovi glikozidi, pilokarpin).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav torsade de pointes, je potrebna previdnost in morebiten klinični nadzor (EKG) pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z zdravili, ki inducirajo podaljšanje intervala QT ali torsade de pointes, kot so npr. antipsihotiki, t.j. nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin.

Med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih rivastigmin in/ali presnovki prehajajo skozi posteljico. Ni znano, ali do tega prihaja tudi pri ljudeh. Ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opazili nikakršnih neželenih učinkov rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Učinki rivastigmina na plodnost pri človeku niso znani.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči vrtoglavost in somnolenco, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. Bolnice v kliničnih študijah so bile dovzetnejše za gastrointestinalne neželene učinke in za hujšanje kot bolniki.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednicah 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z rivastigminom.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni zelo redki	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje zelo pogosti pogosti pogostnost neznana	anoreksija zmanjšan tek dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo redki pogostnost neznana	agitiranost zmedenost tesnoba nočne more nespečnost depresija halucinacije agresivnost, nemir
Bolezni živčevja zelo redki pogosti pogosti pogosti občasni redki zelo redki pogostnost neznana	vrtoглаvost glavobol somnia tremor sinkopa epileptični napadi ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni) Plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni redki zelo redki pogostnost neznana	angina pectoris srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija) bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti redki zelo redki zelo redki neznana	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija razjede želodca in dvanajstnika krvavitev v prebavila pankreatitis v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov občasni pogostnost neznana	zvišani jetrni funkcijski testi hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti redki neznana	hiperhidroza izpuščaj srbenje, alergijski dermatitis (diseminiran)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti pogosti občasni	utrujenost in astenija splošno slabo počutje padec

Preiskave pogosti	hujšanje
-----------------------------	----------

Pri uporabi transdermalnih obližev rivastigmina so dodatno opazali še naslednje neželene učinke: delirij, zvišano telesno temperaturo, zmanjšan apetit, urinska inkontinenca (pogosti), psihomotorična hiperaktivnost (občasni), eritem, urtikarija, vezikli, alergijski dermatitis (neznana).

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih s kapsulami zdravila Rivastigmin.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje pogosti pogosti	zmanjšan tek dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogostnost neznana	nespečnost tesnoba nemir halucinacije, vizualne depresija agresivnost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni pogostnost neznana	tremor vrtoglavost somnolenca glavobol Parkinsonova bolezen (poslabšanje) bradikinezija diskinezija hipokinezija rigidnost s fenomenom zobatega kolesa distonija Plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni pogosti občasni občasni pogostnost neznana	bradikardija atrijska fibrilacija atrioventrikularni blok bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni pogosti občasni	hipertenzija hipotenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija čezmerno izločanje slin
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pogostnost neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti neznana	hiperhidroza alergijski dermatitis (diseminiran)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije zelo pogosti	padec

pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	motnje hoje
pogosti	parkinsonska hoja

V študiji pri bolnikih, ki so imeli demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo in so bili zdravljeni s transdermalnimi obliži z rivastigminom, so opazili naslednji neželeni učinek: agitiranost (pogosti).

Preglednica 3 navaja število in delež bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z zdravilom rivastigmin pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
Vsi bolniki z neželenimi dogodki (AE – “adverse event”)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje slin	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Nenormalnosti hoje	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)
Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja ni bila povezana z nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom v 24 urah po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergični toksičnosti z muskarinskimi simptomi, ki se opažajo pri zmernih zastrupitvah, kot so mioza, navali vročine, prebavne motnje, vključno s trebušnimi bolečinami, siljenjem na bruhanje, bruhanjem in drisko, bradikardija, bronhospazem in povečanje bronhijskih izločkov, hiperhidroza, nehotno uriniranje in/ali defekacija, solzenje, hipotenzija in čezmerno izločanje slin.

V hujših primerih se lahko pojavijo nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, epileptični krči in dihalni zastoj z možnim smrtnim izidom.

V obdobju trženja zdravila so dodatno ugotovili primere omotice, tremorja, glavobola, somnolence, zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in slabosti.

Zdravljenje

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 1 ure in trajanje zaviranja acetilholinesteraze okrog 9 ur, priporočamo, da v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka bolnik v naslednjih 24 urah ne prejme nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi rivastigmin lahko izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo in s Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrug uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo za kognicijo, ki temelji na storilnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Proučevani bolniki so imeli rezultate MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultate bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, združene iz dveh študij prilagojenih odmerkov od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij pri bolnikih z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco, podaja spodnja preglednica 4. Klinično pomembno izboljšanje v teh študijah je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje pri ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje pri CIBIC-Plus ali vsaj desetodstotno izboljšanje pri PDS.

Poleg tega ista preglednica podaja *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus ter PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6–12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

Merilo odziva	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo za kognicijo, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS- CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Skupina ITT + RDO Povprečje ob izhodišču ± SD Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD Prilagojena razlika zaradi zdravljenja Vrednost p proti placebu	(n=329) 23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2 2,88 ¹ <0,001 ¹	(n=161) 24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5 ni podatka ni podatka	(n=329) ni podatka 3,8 ± 1,4 ni podatka 0,007 ²	(N=165) ni podatka 4,3 ± 1,5 ni podatka ni podatka
Skupina ITT - LOCF Povprečje ob izhodišču ± SD Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD Prilagojena razlika zaradi zdravljenja Vrednost p proti placebu	(n=287) 24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4 3,54 ¹ <0,001 ¹	(n=154) 24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5 ni podatka ni podatka	(n=289) ni podatka 3,7 ± 1,4 ni podatka <0,001 ²	(n=158) ni podatka 4,3 ± 1,5 ni podatka ni podatka

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sopspremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

² Zaradi prikladnosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elterovim testom

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs); LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri celotni populaciji v študiji, podatki nakazujejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebom opazili pri podskupini bolnikov, ki so imeli zmerno demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih, ki so imeli vidne halucinacije (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vidnimi halucinacijami		Bolniki brez vidnih halucinacij	
Skupina ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Povprečje ob izhodišču ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,27 ¹		2,09 ¹	
Vrednost p proti placebu	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Povprečje ob izhodišču ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,73 ¹		2,14 ¹	
Vrednost p proti placebu	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sopspremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rivastigmin HEXAL za vse skupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina s tarčnim encimom je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je okrog 36 % ± 13 %. Jemanje rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 minut in zmanjša C_{max} ter poveča AUC za okrog 30 %.

Porazdelitev

Rivastigmin se veže na beljakovine v približno 40 %. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ura), primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %).

Na podlagi raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z naslednjimi izoencimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ali CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoencimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Poglavitna pot odstranjevanja iz telesa je izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da uporaba nikotina poveča očistek po peroralni uporabi za 23 % pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) po uporabi peroralnih kapsul zdravila rivastigmina v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne populacije

Starostniki

Čeprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Jetrna okvara

$C_{\max}$ rivastigmina je bila za približno 60 % večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Ledvična okvara

$C_{\max}$ in AUC rivastigmina sta bili več kot dvakrat večji pri osebah z zmerno ledvično okvaro kot pri zdravih osebah, pri osebah s težko ledvično okvaro pa ni bilo sprememb $C_{\max}$ in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah, miših in psih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. V raziskavah na živalih zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov ni bilo mogoče ugotoviti varnega območja za dajanje zdravila ljudem.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, za 10^4 -krat večjem od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi poglavitni presnovek NAP226-90 ni imel genotoksičnega potenciala.

V raziskavah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi 12 mg/dan; vendar je bil v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi dosežen pri živalih približno njen 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brejih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah peroralnega dajanja podganjim samcem in samicam niso ugotovili neželenih učinkov rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri generaciji staršev in generaciji potomcev teh staršev.

V študiji pri kuncih so ugotovili, da ima rivastigmin potencial za blago draženje oči/sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg trde kapsule:

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)

Polnilo kapsule:

- mikrokristalna celuloza
- magnezijev stearat
- hipromeloza
- brezvoden koloidni silicijev dioksid

Črnilo tiska:

- šelak
- rdeči železov oksid (E172)

Rivastigmin HEXAL 3 mg in 6 mg trde kapsule:

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)
- rdeči železov oksid (E172)

Polnilo kapsule:

- mikrokristalna celuloza
- magnezijev stearat
- hipromeloza
- brezvoden koloidni silicijev dioksid

Črnilo tiska:

- šelak
- rdeči železov oksid (E172)

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg trde kapsule:

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)
- rdeči železov oksid (E172)

Polnilo kapsule:

- mikrokristalna celuloza
- magnezijev stearat
- hipromeloza
- brezvoden koloidni silicijev dioksid

Črnilo tiska:

- šelak
- titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Pretisni omot iz prozorne polivinilkloridne podloge z modro prekrivno folijo s 14 kapsulami. Ena škatla vsebuje 28, 56 ali 112 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg trde kapsule:

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003
EU/1/09/589/004

Rivastigmin HEXAL 3 mg trde kapsule:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg trde kapsule:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmin HEXAL 6 mg trde kapsule:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.12.2009

Datum prvega podaljšanja: 11.07.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat, ki ustreza 2 mg rivastigmina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml vsebuje 1 mg natrijevega benzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo redno spremljal bolnikovo jemanje zdravila.

Peroralno raztopno rivastigmina mora bolnik jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom. Predpisano količino raztopine mora vzeti iz vsebnika s priloženo brizgo za peroralno odmerjanje. Peroralno raztopino rivastigmina lahko pogoltne neposredno iz brizge. Enaki odmerki peroralne raztopine rivastigmina in kapsul rivastigmina so med seboj zamenljivi.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, lahko odmerek povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga je bolnik poprej še dobro prenašal, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerki

Učinkoviti odmek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za doseg največjega zdravilnega učinka moramo bolnike vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od njega terapevtske koristi. Zato moramo klinično koristnost rivastigmina redno ponovno ocenjevati, posebno pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, ki so manjši od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih vzdrževalnega odmerka slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Prekinitev tudi pretehtamo, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Vendar pa so boljši terapevtski učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso proučevali v preskušanjih, kontroliranih s placebom, daljših od 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Posebne populacije

Okvare ledvic in jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število neželenih učinkov bolj odvisno od odmerka.

Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetno okvaro niso proučili, vendar se peroralna raztopina rivastigmina lahko uporablja pri tej populaciji bolnikov, če se izvaja natančno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Rivastigmin HEXAL ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom, v anamnezi (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom se lahko pojavijo kožne reakcije na mestu apliciranja, ki običajno imajo blago ali zmerno intenzivnost. Vendar uporaba transdermalnih obližev z rivastigminom lahko privede do alergijskega kontaktnega dermatitisa.

Sum na alergijski kontaktni dermatitis je treba postaviti, če se reakcija na mestu apliciranja razširi preko robov obliža, če obstajajo dokazi intenzivnejše lokalne reakcije (npr. povečan eritem, edem, papule, vezikli) in če se simptomi bistveno ne izboljšajo v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža. V takšnih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih se pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom pojavi reakcija na mestu apliciranja, ki lahko kaže na alergijski kontaktni dermatitis in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen in če se uvede skrben zdravniški nadzor. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzibilizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do (diseminiranega) alergijskega dermatitisa ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titiranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco in poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). Le-ti se utegnejo odzvati na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravilo rivastigmin ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogostejše pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo. Hujšanje pri teh bolnikih povezujejo z zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo spremljati bolnikovo telesno maso.

V primeru hudega bruhanja v povezavi z zdravljenjem z rivastigminom je treba ustrezno prilagoditi odmerke, kot je priporočeno v poglavju 4.2. V nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali visokih odmerkih rivastigmina.

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinusni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z nekaterimi zaviralci holinesteraz, vključno z rivastigminom, se lahko pojavi podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroči bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za pojav torsade de pointes, predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja. Potrebna je previdnost pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT ali s tem stanjem v družinski anamnezi ali z večjim tveganjem za pojav torsade de pointes; na primer pri tistih, ki imajo nekompenzirano srčno popuščanje, nedaven miokardni infarkt, bradiaritmije, bolnikov, ki so nagnjeni k hipokaliemiji ali hipomagneziemiji ali sočasno uporabljajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je potrebna previdnost.

Pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je potrebna previdnost.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, nagnjenih k takim boleznim, je potrebna previdnost.

Ena od pomožnih snovi peroralne raztopine zdravila Rivastigmin HEXAL je natrijev benzoat. Benzojeva kislina blago draži kožo, oči in sluznice.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s težko demenco pri Alzheimerjevi bolezni, težko demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (na primer starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato uporaba pri teh skupinah bolnikov ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči poslabšanje ali pojav ekstrapiramidnih simptomov. Pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) in povečano pojavnost in intenzivnost tremorja (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so v nekaterih primerih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. z rivastigminom 1,7 % prekinitev zaradi tremorja v primerjavi z 0 % pri placebo). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Morate se natančno ravnati po priporočilih za titriranje odmerjanja glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Rivastigmin HEXAL v tej populaciji bolnikov lahko uporabi in potrebno je natančno spremljanje.

Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

Zdravilo Rivastigmin HEXAL vsebuje benzojevo kislino in natrij

To zdravilo vsebuje 1 mg natrijevega benzoata v enem ml peroralne raztopine.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml peroralne raztopine, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov in možnih aditivnih učinkov se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil (npr. oksibutinin, tolterodin).

Poročali so o aditivnih učinkih, ki vodijo do bradikardije (ki lahko povzroči sinkopo) pri kombinirani uporabi različnih zaviralcev receptorjev beta (vključno z atenololom) in rivastigmina. Kardiovaskularni zaviralci receptorjev beta so lahko povezani z večjim tveganjem, vendar so poročali tudi o bolnikih, ki so uporabljali druge zaviralce receptorjev beta. Zato je treba previdno ravnati pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z zaviralci receptorjev beta in drugimi zdravili proti bradikardiji (npr. antiaritmiki iz skupine III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, digitalisovi glikozidi, pilokarpin).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav torsade de pointes, je potrebna previdnost in morebiten klinični nadzor (EKG) pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z zdravili, ki inducirajo podaljšanje intervala QT ali torsade de pointes, kot so npr. antipsihotiki, t.j. nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoizid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin.

Med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih rivastigmin in/ali presnovki prehajajo skozi posteljico. Ni znano, ali do tega prihaja tudi pri ljudeh. Za rivastigmin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opazili nikakršnih neželenih učinkov rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Učinki na plodnost pri človeku niso znani.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči vrtoglavost in somnolenco, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. Bolnice v kliničnih študijah so bile dovzetnejše za gastrointestinalne neželene učinke in za hujšanje kot bolniki.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z zdravilom rivastigmin.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni zelo redki	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje zelo pogosti pogosti pogostnost neznana	anoreksija zmanjšan tek dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo redki pogostnost neznana	agitiranost zmedenost tesnoba nočne more nespečnost depresija halucinacije agresivnost, nemir
Bolezni živčevja zelo redki pogosti pogosti pogosti občasni redki zelo redki pogostnost neznana	vrtoглаvost glavobol somnia tremor sinkopa epileptični napadi ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni) Plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni redki zelo redki pogostnost neznana	angina pectoris srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija) bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti redki zelo redki zelo redki neznana	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija razjede želodca in dvanajstnika krvavitev v prebavila pankreatitis v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov občasni pogostnost neznana	zvišani jetrni funkcijski testi hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti redki neznana	hiperhidroza izpuščaj srbenje, alergijski dermatitis (diseminiran)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti pogosti občasni	utrujenost in astenija splošno slabo počutje padec

Preiskave pogosti	hujšanje
-----------------------------	----------

Pri uporabi transdermalnih obližev rivastigmina so dodatno opazali še naslednje neželene učinke: delirij, zvišano telesno temperaturo, zmanjšan apetit, urinska inkontinenca (pogosto), psihomotorična hiperaktivnost (občasno), eritem, urtikarija, vezikli, alergijski dermatitis (neznano).

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih s kapsulami zdravila Rivastigmin.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje pogosti pogosti	zmanjšan tek dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogostnost neznana	nespečnost tesnoba nemir halucinacije, vidne depresija agresivnost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni pogostnost neznana	tremor vrtoglavost somniačenca glavobol Parkinsonova bolezen (poslabšanje) bradikinezija diskinezija hipokinezija rigidnost s fenomenom zobatega kolesa distonija Plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni pogosti občasni občasni pogostnost neznana	bradikardija atrijska fibrilacija atrioventrikularni blok bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni pogosti občasni	hipertenzija hipotenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija čezmerno izločanje slin
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pogostnost neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti neznana	hiperhidroza alergijski dermatitis (diseminiran)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije zelo pogosti	padec

pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	motnje hoje
pogosti	parkinsonska hoja

V študiji pri bolnikih, ki so imeli demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo in so bili zdravljeni s transdermalnimi obliži z rivastigminom, so opazili naslednji neželeni učinek: agitiranost (pogosti).

Preglednica 3 navaja število in delež bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z zdravilom rivastigmin pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	n (%)	Placebo n (%)
Vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
Vsi bolniki z neželenimi dogodki (AE – “adverse event”)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje slin	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Nenormalnosti hoje	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)
Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja ni bila povezana z nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom v 24 urah po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergični toksičnosti z muskarinskimi simptomi, ki se opažajo pri zmernih zastrupitvah, kot so mioza, navali vročine, prebavne motnje, vključno s trebušnimi bolečinami, siljenjem na bruhanje, bruhanjem in drisko, bradikardija, bronhospazem in povečanje bronhijskih izločkov, hiperhidroza, nehotno uriniranje in/ali defekacija, solzenje, hipotenzija in čezmerno izločanje slin.

V hujših primerih se lahko pojavijo nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, epileptični krči in dihalni zastoj z možnim smrtnim izidom.

V obdobju trženja zdravila so dodatno ugotovili primere omotice, tremorja, glavobola, somnolence, zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in slabosti.

Zdravljenje

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 1 ure in trajanje zaviranja acetilholinesteraze okrog 9 ur, priporočamo, da v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka bolnik v naslednjih 24 urah ne prejme nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi rivastigmin lahko izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo in s Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrugi uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo za kognicijo, ki temelji na storilnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Proučevani bolniki so imeli rezultate MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultate bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, združene iz dveh študij prilagojenih odmerkov od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij pri bolnikih z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco, podaja spodnja preglednica 4. Klinično pomembno izboljšanje v teh študijah je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje pri ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje pri CIBIC-Plus ali vsaj desetodstotno izboljšanje pri PDS.

Poleg tega ista preglednica podaja *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus ter PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6-12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

Merilo odziva	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo za kognicijo, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS- CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Skupina ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Povprečje ob izhodišču ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	2,88 ¹		ni podatka	
Vrednost p proti placebu	<0,001 ¹		0,007 ²	
Skupina ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Povprečje ob izhodišču ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	3,54 ¹		ni podatka	
Vrednost p proti placebu	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sospremenljivko.

Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

² Zaradi prikladnosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elternovim testom

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs);

LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri celotni populaciji v študiji, podatki nakazujejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebom opazili pri podskupini bolnikov, ki so imeli zmerno demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih, ki so imeli vidne halucinacije (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vidnimi halucinacijami		Bolniki brez vidnih halucinacij	
Skupina ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Povprečje ob izhodišču ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,27 ¹		2,09 ¹	
Vrednost p proti placebu	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Povprečje ob izhodišču ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,73 ¹		2,14 ¹	
Vrednost p proti placebu	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sopspremljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rivastigmin HEXAL za vse skupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina s tarčnim encimom je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je okrog 36 % ± 13 %. Jemanje peroralne raztopine rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 74 minut, zmanjša C_{max} za 43 % ter poveča AUC za okrog 9 %.

Porazdelitev

Rivastigmin se veže na beljakovine v približno 40 %. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ura), primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %).

Na podlagi raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z naslednjimi izoencimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ali CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoencimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Poglavitna pot odstranjevanja iz telesa je izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da uporaba nikotina poveča očistek po peroralni uporabi za 23 % pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) po uporabi peroralnih kapsul zdravila rivastigmina v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne populacije

Starostniki

Čeprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Jetrna okvara

$C_{\max}$ rivastigmina je bila za približno 60 % večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Ledvična okvara

$C_{\max}$ in AUC rivastigmina sta bili več kot dvakrat večji pri osebah z zmerno ledvično okvaro kot pri zdravih osebah, pri osebah s težko ledvično okvaro pa ni bilo sprememb $C_{\max}$ in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah, miših in psih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. V raziskavah na živalih zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov ni bilo mogoče ugotoviti varnega območja za dajanje zdravila ljudem.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, za 10^4 -krat večjem od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi poglavitni presnovek NAP226-90 ni imel genotoksičnega potenciala.

V raziskavah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi 12 mg/dan; vendar je bil v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi dosežen pri živalih približno njen 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brejih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah peroralnega dajanja podganjim samcem in samicam niso ugotovili neželenih učinkov rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri generaciji staršev in generaciji potomcev teh staršev.

V študiji pri kuncih so ugotovili, da ima rivastigmin potencial za blago draženje oči/sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- natrijev benzoat (E 211)
- citronska kislina
- natrijev citrat
- kinolinsko rumeno WS barvilo (E104)
- prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Peroralno raztopino Rivastigmin HEXAL je treba porabiti v enem mesecu po prvem odprtju steklenice.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Shranjujte v pokončnem položaju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz temno obarvanega stekla tipa III, z za otroke varno zaporko, in kapalnimi vložki, vstavljenimi v vrat steklenice. 50 ali 120-mililitrska steklenica. Peroralna raztopina je pakirana z brizgo za odmerjanje v plastičnem cevastem vsebniku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Predpisano količino raztopine je treba vzeti iz steklenice s priloženo brizgo za peroralno odmerjanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.12.2009
Datum prvega podaljšanja: 11.07.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

Trde kapsule iz želatine

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

Peroralna raztopina

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Nemčija

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 1,5 mg rivastigmina (v obliki hidrogentartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul

56 trdih kapsul

112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmin HEXAL 3 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 3 mg rivastigmina (v obliki hidrogentartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul

56 trdih kapsul

112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Rivastigmin HEXAL 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin HEXAL 3 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 4,5 mg rivastigmina (v obliki hidrogentartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul

56 trdih kapsul

112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmin HEXAL 6 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 6 mg rivastigmina (v obliki hidrogentartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul

56 trdih kapsul

112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Rivastigmin HEXAL 6 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT IZ ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin HEXAL 6 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA STEKLENICO
NALEPKA ZA STEKLENICO

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml peroralna raztopina

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 2 mg rivastigmina (v obliki hidrogentartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev benzoat (E 211). Za več podatkov glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

50 ml peroralna raztopina

120 ml peroralna raztopina

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po odprtju: 1 mesec

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Samo za kartonsko škatlo:
Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Samo za kartonsko škatlo:

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Samo za kartonsko škatlo:

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg trde kapsule
Rivastigmin HEXAL 3 mg trde kapsule
Rivastigmin HEXAL 4,5 mg trde kapsule
Rivastigmin HEXAL 6 mg trde kapsule
rivastigmin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rivastigmin HEXAL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivastigmin HEXAL
3. Kako jemati zdravilo Rivastigmin HEXAL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivastigmin HEXAL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rivastigmin HEXAL in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Rivastigmin HEXAL je rivastigmin.

Rivastigmin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo ali demenco, v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, v možganih odmirajo določene živčne celice, kar privede do nizkih ravni nevrottransmitterja acetilholina (snovi, ki omogoča komunikacijo med živčnimi celicami). Rivastigmin deluje tako, da blokira dva encima, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Rivastigmin HEXAL z blokiranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjševanju simptomov Alzheimerjeve bolezni in demence, v povezavi s Parkinsonovo boleznijo.

Zdravilo Rivastigmin HEXAL uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco. To je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika. Kapsule in peroralna raztopina se lahko uporabljajo tudi zdravljenje demence pri odraslih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivastigmin HEXAL

Ne jemljite zdravila Rivastigmin HEXAL

- če ste alergični na rivastigmin (učinkovino v zdravilu Rivastigmin HEXAL) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste imeli v preteklosti pri uporabi rivastigmina kožno reakcijo, ki kaže na alergijski kontaktni dermatitis.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne jemljite zdravila Rivastigmin HEXAL.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rivastigmin HEXAL se posvetujte z zdravnikom.

- če imate ali če ste kdaj imeli bolezen srca, kot je nepravilen ali počasen srčni utrip, podaljšanje intervala QT, podaljšanje intervala QT v družinski anamnezi, torsade de pointes ali če imate nizke krvi kalija ali magnezija v krvi,
- če imate ali ste imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali ste imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali ste imeli epileptične napade,
- če imate ali ste imeli astmo ali hudo bolezen dihal
- če imate ali ste imeli poslabšano delovanje ledvic;
- če imate ali ste imeli poslabšano delovanje jeter;
- če imate težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine).

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med jemanjem zdravila morda moral natančneje spremljati.

Če zdravila Rivastigmin HEXAL niste vzeli več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

V pediatrični populaciji ni ustrezne uporabe zdravila Rivastigmin HEXAL za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rivastigmin HEXAL

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravilo Rivastigmin HEXAL se ne sme uporabiti sočasno z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke kot zdravilo Rivastigmin HEXAL. Zdravilo Rivastigmin HEXAL bi lahko vplivalo na zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili (zdravili, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev ali spazmov, za zdravljenje Parkinsonove bolezni ali za preprečevanje slabosti na potovanju).

Zdravilo Rivastigmin HEXAL se ne sme uporabljati skupaj z metoklopramidom (zdravilo za lašanje ali preprečevanje slabosti in bruhanja). Sočasna uporaba teh dveh zdravil lahko povzroči težave, kot so okorelost okončin in tresenje rok.

Če morate v času jemanja zdravila Rivastigmin HEXAL na operacijo, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Rivastigmin HEXAL, preden dobite kakršnokoli anestezijo, ker lahko zdravilo Rivastigmin HEXAL med anestezijo poveča učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Previdnost je potrebna, kadar jemljete zdravilo Rivastigmin HEXAL skupaj z zaviralci receptorjev beta (zdravila, kot so atenolol za zdravljenje hipertenzije, angine pectoris in drugih srčnih bolezni). Sočasna uporaba teh dveh zdravil lahko povzroči težave, kot so upočasnen srčni utrip (bradikardija), ki vodi do omedlevice ali izgube zavesti.

Pri jemanju zdravila Rivastigmin HEXAL sočasno z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na srčni ritem ali električni sistem srca (podaljšanje intervala QT), je potrebna previdnost.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Rivastigmin HEXAL in možne učinke na nerojenega otroka. Zdravila Rivastigmin HEXAL v času nosečnosti ne smete uporabljati, če

to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Rivastigmin HEXAL ne smete dobiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali s svojo boleznijo lahko varno upravljate vozila in stroje. Zdravilo Rivastigmin HEXAL lahko povzroči vrtoglavost in zaspanost, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Če ste omotični ali zaspani, ne smete upravljati motornih vozil, strojev ali opravljati nalog, ki zahtevajo pozornost.

3. Kako jemati zdravilo Rivastigmin HEXAL

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Rivastigmin HEXAL morate jemati.

- Zdravljenje se običajno začne z nizkim odmerkom.
- Zdravnik vam bo odmerek počasi zviševal glede na vaš odziv na zdravljenje.
- Najvišji dovoljeni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Zdravnik bo redno preverjal, ali je zdravilo pri vas učinkovito. Zdravnik bo med jemanjem tega zdravila prav tako spremljal vašo telesno maso.

Če zdravila Rivastigmin HEXAL niste vzeli več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Kako jemati to zdravilo

- Povejte svojemu negovalcu, da jemljete zdravilo Rivastigmin HEXAL.
- Da vam bo zdravilo pomagalo, ga morate jemati en dan.
- Zdravilo Rivastigmin HEXAL jemljite s hrano dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.
- Kapsule pogoltnite cele z nekaj tekočine.
- Kapsul ne odpirajte in ne drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rivastigmin HEXAL, kot bi smeli

Če nehote vzamete več zdravila Rivastigmin HEXAL, kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Rivastigmin HEXAL, je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje), bruhanja, driske, visokega krvnega tlaka in halucinacij. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rivastigmin HEXAL

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila Rivastigmin HEXAL, počakajte in ob običajnem času vzemite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so lahko pogostejši na začetku jemanja zdravila in ob povečanju odmerka. Navadno ti neželeni učinki počasi izginejo, najverjetneje zato, ker se telo zdravila navadi.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vrtoglavost

- izguba apetita
- prebavne težave, kot so navzea (slabost s siljenjem na bruhanje) ali bruhanje, driska

Pogosti (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10)

- tesnoba,
- potenje,
- glavobol,
- zgaga,
- hujšanje
- bolečine v trebuhu
- občutek nemira
- občutek utrujenosti ali šibkosti,
- splošno slabo počutje,
- tresenje ali občutek zmedenosti,
- zmanjšan apetit,
- nočne more,
- zaspanost.

Občasni (pojavijo se pri do 1 bolniku od 100)

- depresija,
- težave s spanjem,
- omedlevica ali občasni padci,
- spremembe v delovanju jeter.

Redki (pojavijo se pri do 1 bolniku od 1.000)

- bolečina v prsih
- izpuščaj, srbenje,
- napadi krčev (epileptični napadi),
- razjede želodca ali črevesja.

Zelo redki (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10.000)

- visok krvni tlak
- okužbe sečil
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- motnje srčnega ritma, kot sta prepočasen ali prehiter srčni utrip
- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vnetje trebunše slinavke – znaki vključujejo hudo bolečino v zgornjem delu trebuha, pogosto z občutkom slabosti (navzeo) in bruhanjem
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- močno bruhanje, ki lahko povzroči raztrganje požiralnika (cevi med usti in želodcem)
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic, nenormalno temen urin ali nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- agresivnost, občutek nemira
- neredno bitje srca
- Sindrom Pisa (bolezen, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z abnormalnim upogibanjem telesa in glave na eno stran)

Bolniki z demenco in Parkinsonovo boleznijo

Pri teh bolnikih so nekateri neželeni učinki bolj pogosti, poleg tega pa se pri njih pojavljajo nekateri dodatni neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- tresenje

- omedlevica
- nezgodni padec

Pogosti (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10)

- tesnoba
- občutek nemira
- počasen in hiter srčni utrip
- nespečnost
- čezmerno slinjenje in dehidracija
- neobičajno počasni gibi ali nehoteni gibi
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov in mišične šibkosti
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- depresija
- visok krvni tlak

Občasni (pojavijo se pri do 1 bolniku od 100)

- nepravilen srčni utrip in motnje koordinacije gibov
- nizek krvni tlak

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- Sindrom Pisa (stanje, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z nenormalnim nagibanjem telesa in glave na eno stran)
- kožni izpuščaj

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri transdermalnih obližih in se lahko pojavijo tudi pri trdih kapsulah:

Pogosti (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10)

- zvišana telesna temperatura,
- huda zmedenost,
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina).

Občasni (pojavijo se pri do 1 bolniku od 100)

- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijska reakcija na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože.

Če se pri vas pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, se takoj obrnite na zdravnika, saj morda potrebujete zdravniško pomoč.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rivastigmin HEXAL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Rivastigmin HEXAL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, etiketi plastenke in škatli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rivastigmin HEXAL

- Učinkovina je rivastigminijev hidrogentartrat.
- Pomožne snovi so hipromeloza, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, želatina, rumeni železov oksid, rdeči železov oksid, titanov dioksid in šelak.

Ena kapsula Rivastigmin HEXAL 1,5 mg vsebuje 1,5 mg rivastigmina.

Ena kapsula Rivastigmin HEXAL 3 mg vsebuje 3 mg rivastigmina.

Ena kapsula Rivastigmin HEXAL 4,5 mg vsebuje 4,5 mg rivastigmina.

Ena kapsula Rivastigmin HEXAL 6 mg vsebuje 6 mg rivastigmina.

Izgled zdravila Rivastigmin HEXAL in vsebina pakiranja

- Rivastigmin HEXAL 1,5 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo rumen pokrovček in rumeno telo kapsule z rdečim napisom "RIV 1,5 mg".
- Rivastigmin HEXAL 3 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo oranžen pokrovček in oranžno telo kapsule z rdečim napisom "RIV 3 mg".
- Rivastigmin HEXAL 4,5 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo rdeč pokrovček in rdeče telo kapsule z belim napisom "RIV 4,5 mg".
- Rivastigmin HEXAL 6 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo rdeč pokrovček in oranžno telo kapsule z rdečim napisom "RIV 6 mg".

Pakirane so v pretisnih omotih, ki so na voljo v treh različnih velikostih pakiranj (28, 56 ali 112 kapsul), vendar morda v vaši državi niso na voljo vsa navedena pakiranja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: + 32 2 722 97 97

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Tlf.: + 45 63 95 10 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 63 95 10 00

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

France

Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077
Email: patient.safety.ireland@sandoz.net

Ísland

Sandoz A/S

Simi: + 45 63 95 10 00

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 812 806 96

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Tel: + 370 5 2636037

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige

Sandoz A/S

Tel: + 45 63 95 10 00

Hrvatska

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml peroralna raztopina rivastigmin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rivastigmin HEXAL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivastigmin HEXAL
3. Kako jemati zdravilo Rivastigmin HEXAL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivastigmin HEXAL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rivastigmin HEXAL in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Rivastigmin HEXAL je rivastigmin.

Rivastigmin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo ali demenco, v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, v možganih odmirajo določene živčne celice, kar privede do nizkih ravni nevrottransmitterja acetilholina (snovi, ki omogoča komunikacijo med živčnimi celicami). Rivastigmin deluje tako, da blokira dva encima, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Rivastigmin HEXAL z blokiranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjševanju simptomov Alzheimerjeve bolezni in demence, v povezavi s Parkinsonovo boleznijo.

Zdravilo Rivastigmin HEXAL uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco. To je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika. Kapsule in peroralna raztopina se lahko uporabljajo tudi za zdravljenje demence pri odraslih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivastigmin HEXAL

Ne jemljite zdravila Rivastigmin HEXAL

- če ste alergični na rivastigmin (učinkovino v zdravilu Rivastigmin HEXAL) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste imeli v preteklosti pri uporabi rivastigmina kožno reakcijo, ki kaže na alergijski kontaktni dermatitis.

Če to velja za vas, o tem obvestite zdravnika in ne uporabljajte zdravila Rivastigmin HEXAL.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rivastigmin HEXAL se posvetujte z zdravnikom.

- če imate ali če ste kdaj imeli bolezen srca, kot je nepravilen ali počasen srčni utrip, podaljšanje intervala QT, podaljšanje intervala QT v družinski anamnezi, torsade de pointes ali če imate nizke krvi kalija ali magnezija v krvi,
- če imate ali ste imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali ste imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali ste imeli epileptične napade,
- če imate ali ste imeli astmo ali hudo bolezen dihal
- če imate ali ste imeli poslabšano delovanje ledvic;
- če imate ali ste imeli poslabšano delovanje jeter;
- če težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine).

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med jemanjem zdravila morda moral natančneje spremljati.

Če zdravila Rivastigmin HEXAL niste vzeli več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

V pediatrični populaciji ni ustrezne uporabe zdravila Rivastigmin HEXAL za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rivastigmin HEXAL

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravilo Rivastigmin HEXAL se ne sme uporabiti sočasno z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke kot zdravilo Rivastigmin HEXAL. Zdravilo Rivastigmin HEXAL bi lahko vplivalo na zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili (zdravili, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev ali spazmov, za zdravljenje Parkinsonove bolezni ali za preprečevanje slabosti na potovanju).

Zdravilo Rivastigmin HEXAL se ne sme uporabljati skupaj z metoklopramidom (zdravilo za lašanje ali preprečevanje slabosti in bruhanja). Sočasna uporaba teh dveh zdravil lahko povzroči težave, kot so okorelost okončin in tresenje rok.

Če morate v času jemanja zdravila Rivastigmin HEXAL na operacijo, povejte zdravniku, da jemljete Rivastigmin HEXAL, preden dobite kakršnokoli anestezijo, ker lahko Rivastigmin HEXAL med anestezijo poveča učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Previdnost je potrebna, kadar jemljete zdravilo Rivastigmin HEXAL skupaj z zaviralci receptorjev beta (zdravila, kot so atenolol za zdravljenje hipertenzije, angine pectoris in drugih srčnih bolezni). Sočasna uporaba teh dveh zdravil lahko povzroči težave, kot so upočasnen srčni utrip (bradikardija), ki vodi do omedlevice ali izgube zavesti.

Pri jemanju zdravila Rivastigmin HEXAL sočasno z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na srčni ritem ali električni sistem srca (podaljšanje intervala QT), je potrebna previdnost.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Rivastigmin HEXAL in možne učinke na nerojenega otroka. Zdravila Rivastigmin HEXAL v času nosečnosti ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Rivastigmin HEXAL ne smete dobiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali s svojo boleznijo lahko varno upravljate vozila in stroje. Rivastigmin HEXAL lahko povzroči vrtoglavost in zaspanost, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Če ste omotični ali zaspani, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

Zdravilo Rivastigmin HEXAL vsebuje benzojevo kislino in natrij

To zdravilo vsebuje 1 mg natrijevega benzoata v enem ml peroralne raztopine.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml peroralne raztopine, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Rivastigmin HEXAL

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Rivastigmin HEXAL morate jemati.

- Zdravljenje se navadno začne z majhnim odmerkom.
- Zdravnik bo počasi povečeval odmerek, kar je odvisno od vašega odziva na zdravljenje.
- Največji dovoljeni odmerek je 6 mg (kar ustreza 3 ml) dvakrat na dan.

Zdravnik bo redno preverjal, ali je zdravilo pri vas učinkovito. Zdravnik bo med jemanjem tega zdravila prav tako spremljal vašo telesno maso.

Če zdravila Rivastigmin HEXAL niste vzeli več kot tri dniveč kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

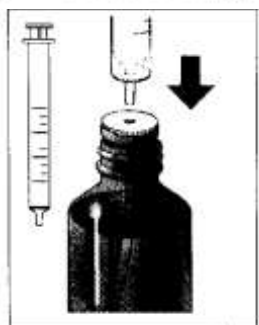
Kako jemati to zdravilo

- Povejte svojemu negovalcu, da jemljete zdravilo Rivastigmin HEXAL.
- Da vam bo zdravilo pomagalo, ga morate jemati en dan.
- Zdravilo Rivastigmin HEXAL jemljite s hrano dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

Kako uporabljati zdravilo



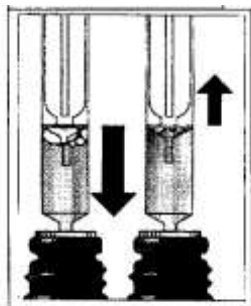
1. Pripravljanje steklenice in brizge
 - Brizgo vzemite iz varovalnega tulca.
 - Steklenico odprete tako, da zaporko, varno za otroke, potisnete navzdol in jo zavrtite.



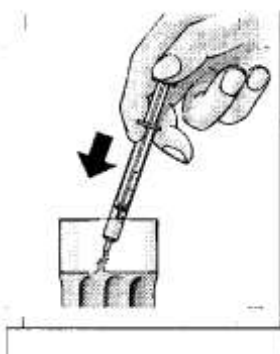
2. Nameščanje brizge na steklenico
 - Nastavek brizge vstavite v odprtino belega zamaška.



3. Polnjenje brizge
- Bat povlecite navzgor, dokler ne doseže ustrezne oznake za odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.



4. Odstranjevanje mehurčkov
- Bat nekajkrat potisnite navzdol in povlecite navzgor, da odstranite večje mehurčke.
 - Prisotnost nekaj manjših mehurčkov ni pomembna in na noben način ne bo vplivala na odmerjanje.
 - Preglejte, če je zdaj odmerjen pravi odmerek.
 - Nato lahko izvlčete brizgo iz steklenice.



5. Jemanje zdravila
- Zdravilo zaužijte neposredno iz injekcijske brizge.
 - Lahko pa zdravilo zmešate z vodo v majhnem kozarcu. Premešajte in izpijte celotno mešanico.



6. Po uporabi injekcijske brizge
- Zunanost injekcijske brizge obrišite s čistim robčkom.
 - Nato brizgo spravite nazaj v varovalni tulec.
 - Steklenico zaprite z za otroke varno zaporko.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rivastigmin HEXAL, kot bi smeli

Če nehotе vzamete več zdravila Rivastigmin HEXAL, kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehotе vzeli preveč zdravila Rivastigmin HEXAL je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje), bruhanja, driske, visokega krvnega tlaka in halucinacij. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rivastigmin HEXAL

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila Rivastigmin HEXAL, počakajte in ob običajnem času vzemite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so lahko pogostejši na začetku jemanja zdravila in ob povečanju odmerka. Navadno ti neželeni učinki počasi izginejo, najverjetneje zato, ker se telo zdravila navadi.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vrtoglavost,
- izguba apetita,
- prebavne težave, kot so navzea (slabost s siljenjem na bruhanje) ali bruhanje, driska

Pogosti (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10)

- tesnoba,
- potenje
- glavobol,
- zgaga,
- hujšanje
- bolečine v trebuhu,
- občutek nemira,
- občutek utrujenosti ali šibkosti,
- splošno slabo počutje,
- tresenje ali občutek zmedenosti,
- zmanjšan apetit,
- nočne more,
- zaspanost.

Občasni (pojavijo se pri do 1 bolniku od 100)

- depresija,
- nespečnost
- omedlevica ali občasni padci,
- spremembe v delovanju jeter.

Redki (pojavijo se pri do 1 bolniku od 1.000)

- depresija
- nespečnost
- omedlevica ali nezgodni padci
- spremembe v delovanju jeter

Zelo redki (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10.000)

- visok krvni tlak,
- okužba sečil,
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- motnje srčnega ritma, kot sta prepočasen ali prehiter srčni utrip
- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vnetje trebunše slinavke – znaki vključujejo hudo bolečino v zgornjem delu trebuha, pogosto z občutkom slabosti (navzeo) in bruhanjem
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- močno bruhanje, ki lahko povzroči raztrganje požiralnika (cevi med usti in želodcem)
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic, nenormalno temen urin ali nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- agresivnost, občutek nemira
- neredno bitje srca

- Sindrom Pisa (bolezen, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z abnormnim upogibanjem telesa in glave na eno stran)

Bolniki z demenco in Parkinsonovo boleznijo

Pri teh bolnikih so nekateri neželeni učinki bolj pogosti, poleg tega pa se pri njih pojavljajo nekateri dodatni neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- tresenje
- omedlevica
- nezgodni padec

Pogosti (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10)

- tesnoba,
- občutek nemira
- počasen in hiter srčni utrip,
- nespečnost
- čezmerno slinjenje in dehidracija,
- neobičajno počasni gibi ali nehoteni gibi
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov in mišične šibkosti
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- depresija
- visok krvni tlak

Občasni (pojavijo se pri do 1 bolniku od 100)

- nepravilen srčni utrip in motnje koordinacije gibov,
- nizek krvni tlak.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- Sindrom Pisa (stanje, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z nenormalnim nagibanjem telesa in glave na eno stran)
- kožni izpuščaj

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri transdermalnih obližih in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi peroralne raztopine:

Pogosti (pojavijo se pri do 1 bolniku od 10)

- zvišana telesna temperatura
- huda zmedenost,
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina).

Občasni (pojavijo se pri do 1 bolniku od 100)

- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijska reakcija na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože.

Če se pojavijo takšni neželeni učinki, obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali zdravniško pomoč.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rivastigmin HEXAL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Rivastigmin HEXAL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na etiketi plastenke in škatli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Shranjujte v pokončnem položaju.

Zdravilo Rivastigmin HEXAL peroralna raztopina porabite v 1 mesecu po prvem odprtju steklenice.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rivastigmin HEXAL

- Učinkovina je rivastigminijev hidrogentartrat. En mililiter zdravila vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 2 mg rivastigmina.
- Pomožne snovi so natrijev benzoat, citronska kislina, natrijev citrat, kinolinsko rumeno WS barvilo (E104) in prečiščena voda. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Rivastigmin HEXAL vsebuje benzoatno sol in natrij«.

Izgled zdravila Rivastigmin HEXAL in vsebina pakiranja

Peroralna raztopina Rivastigmin HEXAL je na voljo v obliki 50 ml ali 120 ml bistre rumene raztopine (2 mg/ml baze), v jantarno obarvani steklenici z za otroke varno zaporko, oblogo iz penaste gume, s kapalnim vložkom in s prilegajočim se zamaškom. Peroralna raztopina je pakirana skupaj z brizgo za peroralno odmerjanje v plastičnem cevastem vsebniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Nemčija

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Nemčija

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Tlf.: + 45 63 95 10 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 63 95 10 00

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

France

Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077
Email: patient.safety.ireland@sandoz.net

Ísland

Sandoz A/S
Simi: + 45 63 95 10 00

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: + 39 02 812 806 96

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

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

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Tel: + 370 5 2636037

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 63 95 10 00

Hrvatska

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.