

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 1,5 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Bela kapa z natisnjenim napisom »R« in belo telo z natisnjenim napisom »1.5«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerne Alzheimerjeve demence.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo je treba postaviti skladno z veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se lahko začne samo, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval, ali bolnik pravilno jemlje zdravilo.

Rivastigmin je treba dajati dvakrat na dan, ob zajtrku in večerji. Kapsule je treba pogoltniti cele.

Začetni odmerek:

1,5 mg dvakrat na dan.

Titracija odmerkov

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če po najmanj dveh tednih zdravljenja bolniki odmerek dobro prenašajo, se lahko poveča na 3 mg dvakrat na dan. Tudi nadaljnje povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na prenašanju trenutnega odmerka, poveča pa se lahko po najmanj dveh tednih zdravljenja s prejšnjim odmerkom.

Če se pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki (npr. navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izguba apetita), če se zmanjša telesna masa ali če se poslabšajo ekstrapiramidni simptomi, (npr. tremor), bo morda treba izpustiti en ali več odmerkov. Če neželeni učinki ne izzvenijo, je treba dnevni odmerek začasno zmanjšati na prejšnjega, ki ga je bolnik še dobro prenašal, ali prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan; za doseganje največjega terapevtskega učinka je treba uporabiti največji odmerek, ki ga bolniki dobro prenašajo. Priporočen največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler pri bolniku obstaja koristen terapevtski učinek. Zato je treba klinično korist rivastigmina ocenjevati redno, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo odmerke, manjše od

3 mg dvakrat na dan. Če se po 3 mesecih zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom stopnja simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je treba prekiniti tudi, ko ni več znakov terapevtskega učinka.

Odziva posameznika na rivastigmin ni mogoče predvideti. Vendar so večji učinek zdravljenja opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z zmerno demenco. Podobno so večji učinek opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z vidnimi halucinacijami (glejte poglavje 5.1).

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, učinka zdravljenja niso raziskovali dlje kot 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja:

Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan. Takrat je treba odmerek titrirati enako, kot je opisano zgoraj.

Ledvična in jetrna okvara:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti pri bolnikih pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na posameznikovo prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolnikov s hudo jetrno okvaro niso raziskovali (glejte poglavje 4.4).

Otroci:

Uporaba rivastigmina pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino, druge derivate karbamata ali katerokoli pomožno snov v zdravilu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja neželenih učinkov se pri večjih odmerkih na splošno povečata. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan, da se zmanjša možnost neželenih učinkov (npr. bruhanja).

Titracija odmerkov: Kmalu po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ter poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov, zlasti tremorja, pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo). Ti bolniki se lahko odzovejo na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravljenje z rivastigminom prekinili (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 pogosteje 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 lahko shujšajo. Z izgubo telesne mase pri teh bolnikih so povezani zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem je treba spremljati telesno maso bolnikov.

Pri hudem bruhanju, povezanim z zdravljenjem z rivastigminom, je treba odmerek ustrezno prilagoditi, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte

poglavje 4.8). Takšni primeri so se pojavili zlasti po povečanju odmerka ali pri uporabi velikih odmerkov rivastigmina.

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

Rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika, ali bolnikov, ki so tem boleznim nagnjeni, je potrebna previdnost.

Bolnikom z astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi je treba zaviralce holinesteraze predpisovati previdno.

Holinomimetiki lahko sprožijo ali poslabšajo obstrukcijo sečil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, ki so nagnjeni k tem boleznim, je priporočena previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco ali demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami okvar spomina (npr. z zmanjšanjem kognitivnih funkcij, povezanim s starostjo) niso raziskovali, zato uporaba pri teh populacijah bolnikov ni priporočena.

Kot drugi holinomimetiki, lahko tudi rivastigmin poslabša ali sproži ekstrapiramidalne simptome. Pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, so opazili poslabšanje (vključno z bradikinezijo, diskinezijo in motnjami hoje) in povečano pogostnost ali stopnjo tremorja (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so zaradi teh dogodkov zdravljenje z rivastigminom prekinili (npr. pri zdravljenju z rivastigminom so zaradi tremorja prekinili 1,7 % zdravljenj, pri placebo pa 0 %). Priporočen je klinični nadzor teh neželenih reakcij.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Rivastigmine Teva 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

Kot zaviralec holinesteraze lahko rivastigmin poslabša učinke suksinilholinskih mišičnih relaksantov med anestezijo. Pri izbiri anestetika je priporočena previdnost. Po potrebi se lahko prilagodi odmerek ali začasno ustavi zdravljenje.

Zaradi farmakodinamskih učinkov se rivastigmin ne sme dajati sočasno z drugimi holinomimetiki, lahko pa tudi vpliva na delovanje antiholinergičnih zdravil.

V študiji pri zdravih prostovoljcih farmakokinetičnih interakcij med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom niso opazili. Uporaba rivastigmina ne vpliva na povečanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin. Neugodnih učinkov na srčno prevodnost po sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili.

Na podlagi presnove je videti, da presnovne interakcije z drugimi zdravili niso verjetne, vendar lahko rivastigmin zavira presnovo drugih snovi, ki jo uravnava butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kliničnih podatkov o uporabi rivastigmina med nosečnostjo ni. Pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnih učinkov na plodnost ali razvoj zarodka/plodu, razen pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. V

peri- in postnatalnih študijah pri podganah so opazili povečan čas gestacije. Rivastigmin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali se rivastigmin izloča v mleko pri človeku. Zato ženske, ki jemljejo rivastigmin, ne smejo dojit.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko postopno zmanjša sposobnost vožnje ali poslabša zmožnost upravljanja s stroji. Poleg tega lahko rivastigmin povzroči omotico in somnolenco, predvsem ob začetku zdravljenja ali povečanju odmerka. Posledično ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lečeči zdravnik mora zato rutinsko ocenjevati sposobnost bolnikov z demenco, ki jemljejo rivastigmin za vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše neželene reakcije, o katerih so poročali, so gastrointestinalne, vključno z navzeo (38 %) in bruhanjem (23 %), posebej med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so ugotovili, da so bolnice bolj dovzetne za gastrointestinalne neželene učinke in izgubo telesne mase kot moški bolniki.

V tabeli 1 spodaj so prikazani neželeni učinki, ki so jih zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so jemali rivastigmin.

Neželeni učinki v Tabeli 1 so v skladu z MeDRA razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana s pomočjo naslednjega dogovora: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni (> 1/1000 do < 1/100); redki (> 1/10.000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1 *

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo redki	Okužbe sečil
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	Anoreksija
Pogostnost neznana	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Agitacija
Pogosti	Zmedenost
Pogosti	Tesnoba
Občasni	Nespečnost
Občasni	Depresija
Zelo redki	Halucinacije
Pogostnost neznana	Agresivnost, nemir
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Omotica
Pogosti	Glavobol

Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Tremor
Občasni	Sinkopa
Redki	Epileptični napadi
Zelo redki	Ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni	
Redki	Angina pectoris
Zelo redki	Srčna aritmija (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
Zelo redki	Hipertenzija
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Zelo pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Redki	Razjede na želodcu in dvanajstniku
Zelo redki	Gastrointestinalne krvavitve
Zelo redki	Pankreatitis
Neznana	Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte poglavje 4.4).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	Zvišane vrednosti jetrnih laboratorijskih preiskav
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza
Redki	Izpuščaj
Neznana	Pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Občutek neugodja
Občasni	Padci
Preiskave	
Pogosti	Izguba telesne mase

V tabeli 2 so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin.

Tabela 2

Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	Anoreksija
Pogosti	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Nespečnost
Pogosti	Tesnoba
Pogosti	Nemir
Pogostnost neznana	Agresivnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Tremor
Pogosti	Omotica
Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Glavobol
Pogosti	Poslabšanje Parkinsonove bolezni
Pogosti	Bradikinezijska
Pogosti	Diskinezijska
Občasni	Distonija
Srčne bolezni	
Pogosti	Bradikardija
Občasni	Atrijska fibrilacija
Občasni	Atrioventrikularni blok
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Pogosti	Prekomerno izločanje sline
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	Mišična rigidnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Motnje pri hoji

V tabeli 3 so navedena števila in odstotki bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Tabela 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Skupno število bolnikov v študiji	362 (100)	179 (100)
Skupno število bolnikov z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki	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)
Prekomerno 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
Motnje gibanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Motnje pri hoji	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
Okorelost	1 (0,3)	0
Motorična disfunkcija	1 (0,3)	0

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov naključnega prevelikega odmerjanja ni bila povezana s kakršnimi koli kliničnimi znaki ali simptomi, skoraj vsi bolniki pa so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom. Kadar so se simptomi pojavili, so vključevali navzeo, bruhanje in diarejo, hipertenzijo ali halucinacije. Glede na znan vagotonični učinek

zaviralcev holinesteraze na hitrost srčnega utripa, se lahko pojavita tudi bradikardija in/ali sinkopa. V enem primeru je bolnik zaužil 46 mg; po konservativnem zdravljenju je v 24 urah popolnoma okreval.

Zdravljenje

Razpolovni čas rivastigmina v plazmi je približno 1 ura, trajanje zaviranja acetilholinesteraze pa približno 9 ur, zato je pri asimptomatičnem prevelikem odmerjanju priporočljivo prekiniti dajanje dodatnih odmerkov rivastigmina za naslednjih 24 ur. Če preveliko odmerjanje spremljata huda navzea in bruhanje, je treba pretehtati možnost uporabe antiemetikov. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje za druge neželene reakcije.

Pri izjemnem prevelikem odmerjanju se lahko uporabi atropin. Priporočen je intravenski odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata, naknadni odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporaba skopolamina kot antidota ni priporočena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03.

Rivastigmin je zaviralec acetil- in butirilholinesteraze karbamatnega tipa, za katerega menijo, da pomaga pri holinergični nevrottransmisiji tako, da upočasni razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato rivastigmin zmanjša holinergični primanjkljaj pri demenci, povezani z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin učinkuje na svoje ciljne encime tako, da tvori kovalentni kompleks, in jih začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni 3-miligramski odmerek zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini za približno 40 % v prvi 1,5 uri po uporabi. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven po približno 9 urah po doseženem največjem zaviralnem učinku. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bilo zaviranje AChE v cerebrospinalni tekočini odvisno od odmerka do odmerka 6 mg rivastigmina dvakrat na dan, kar je bil največji preskušeni odmerek v cerebrospinalni tekočini. Zaviranje aktivnosti butirilholinesteraze v cerebrospinalni tekočini pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin, je bilo podobno kot pri AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotovili s tremi neodvisnimi orodji za ocenjevanje, specifičnimi za to področje. Ocenjevanje so izvajali v občasnih presledkih v 6-mesečnih obdobjih zdravljenja. Ta orodja so ADAS-Cog (meritev kognicije na podlagi učinkovitosti), CIBIC-Plus (obsežna globalna ocena bolnika, pri kateri zdravnik upošteva informacije skrbnika), in PDS (skrbnikova ocena dejavnosti v vsakdanjem življenju, vključno z osebno higieno, prehranjevanjem, oblačenjem, gospodinjskimi opravili, kot so nakupovanje, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju in sodelovanje pri dejavnostih, povezanih s financami, itd.).

Bolniki, ki so sodelovali v študiji so imeli rezultat MMSE (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti - Mini-Mental State Examination) 10 – 24.

V tabeli 4 spodaj so navedeni rezultati za bolnike, ki so se klinično pomembno odzivali na zdravljenje, zbrane iz dveh študij s prožnimi odmerki med tremi ključnimi 26-tedenskimi multicentričnimi študijami pri bolnikih z blago do zmerno Alzheimerjevo demenco. V teh študijah je bilo klinično pomembno izboljšanje vnaprej opredeljeno kot izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje rezultata CIBIC-Plus, ali vsaj 10-odstotno izboljšanje rezultata PDS.

V isti tabeli je navedena tudi naknadna opredelitev odziva. Za sekundarno opredelitev odziva je bilo potrebno izboljšanje rezultata ADAS-Cog za 4 točke ali več, odsotnost poslabšanja rezultata CIBIC-Plus, in odsotnost poslabšanja rezultata PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek med bolniki, ki so se po tej

opredelitvi odzvali na zdravljenje, v skupini, ki je prejela 6–12 mg, je bil 9,3 mg. Pomembno je vedeti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo, in da neposredno primerjanje rezultatov pri različnih terapevtskih učinkovinah ni primerno.

Tabela 4

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namera zdravljenja		Zadnje opažanje preneseno naprej	
Meritev odziva	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 vsaj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja rezultata 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 dokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani osrednji študiji in naknadni 24-tedenski odprti študiji. Rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination) pri bolnikih, ki so sodelovali v tej študiji je bil 10 – 24. Učinkovitost so prikazali z dvema neodvisnima lestvicama, s katerima so stanje bolnikov ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot je prikazano v tabeli 5 spodaj: ADAS-Cog, meritev kognicije in globalna meritev ADCS-CGIC (Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni – zdravnikov globalni vtis o spremembi - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	2,88 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s placebom	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populacija ITT - LOCF	(n = 200)	(n = 154)	(n = 200)	(n = 158)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	3,54 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s	<0,001 ¹		<0,001 ²	

placebom		
----------	--	--

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

² Povprečni podatki so prikazani zaradi boljše predstave, kategorična analiza je bila opravljena z Elterenovim testom.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli); LOCF: Last Observation Carried Forward (zadnje opažanje preneseno naprej).

Čeprav so učinek zdravljenja pokazali pri celotni populaciji bolnikov, ki so sodelovali v študiji, podatki kažejo, da so relativno boljši učinek glede na placebo opazili v podskupini bolnikov z zmerno demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo. Podobno so boljši učinek zdravljenja opazili pri bolnikih z vizualnimi halucinacijami (glejte tabelo 6).

Tabela 6

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vizualnimi halucinacijami		Bolniki brez vizualnih halucinacij	
Populacija ITT + RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,27 ¹		2,09 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,73 ¹		2,14 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 1 uri. Zaradi interakcije rivastigmina s svojim ciljnim encimom, je povečanje biološke uporabnosti približno 1,5-krat večje, kot bi bilo pričakovati zaradi povečanja odmerka. Absolutna biološka uporabnost po 3-miligramskem odmerku je približno 36 % ± 13 %. Uporaba rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 min in zmanjša vrednost C_{max} ter poveča vrednost AUC za približno 30 %.

Porazdelitev

Približno 40 % rivastigmina se veže na beljakovine plazme. Rivastigmin hitro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, navidezni volumen porazdelitve pa je v območju 1,8 – 2,7 l/kg.

Presnova

Rivastigmin se presnavlja hitro in v veliki meri (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ur), predvsem s holinesterazno hidrolizo v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* ta presnovek kaže minimalno zaviranje acetilholinesteraze (< 10 %). Na podlagi študij *in vitro* in pri živalih so ugotovili, da pomembnejši izoencimi citokroma P450 minimalno sodelujejo v presnovi rivastigmina. Po 0,2-miligramskem intravenskem odmerku je bil skupni plazemski očistek rivastigmina približno 130 l/h mg, po 2,7-miligramskem intravenskem odmerku pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

V urinu niso odkrili nespremenjenega rivastigmina; glavna pot izločanja je izločanje presnovkov skozi ledvice. V 24 urah po uporabi ^{14}C -rivastigmina je bilo izločanje skozi ledvice hitro in skoraj popolno (>90 %). Manj kot 1 % uporabljenega odmerka se izloča z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Starejše osebe

Biološka uporabnost rivastigmina je pri starejših večja kot pri mladih zdravih prostovoljcih, vendar študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale spremembe biološke uporabnosti glede na starost.

Bolniki z jetrno okvaro:

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

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro sta bili vrednosti $C_{\max}$ in AUC rivastigmina več kot dvakrat večji, kot pri zdravih osebah; vendar pri osebah s hudo ledvično okvaro sprememb vrednosti $C_{\max}$ in AUC rivastigmina niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, miših in psih so pokazale samo učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Ciljnih organov za toksičnost niso opazili. V študijah pri živalih varnostnih meja za izpostavljenost pri človeku niso dosegli zaradi občutljivosti živalskega modela, ki so ga uporabili.

Pri standardnem nizu preskusov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v preskusu kromosomskih aberacij na perifernih limfocitih človeka, pri odmerku, ki je bil 10^4 -krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Test mikronukleusa *in vivo* je bil negativen.

V študijah pri miših in podganah z največjim odmerkom, ki so ga živali prenašale, niso ugotovili nikakršnih dokazov za kancerogenost, vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša kot pri človeku. Če so izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom normalizirali glede na telesno površino, je bila izpostavljenost približno enakovredna največjem priporočenemu odmerku pri človeku, 12 mg/dan; vendar so v primerjavi z največjim odmerkom pri človeku, pri živalih dosegli 6-krat večji odmerke.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi placento in se izloča v mleko. Peroralne študije pri brejih podganah niso pokazale nikakršnega teratogenega potenciala rivastigmina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovoj kapsule:

titanov dioksid (E 171)
želatina
črnilo za tisk – črno S-1-17822/S-1-17823:
glazura iz šelaka – 45 %
črni železov oksid
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Plastenka iz HDPE s polipropilenskim pokrovčkom in indukcijsko zatesnjenim vsebnikom: 250 kapsul
- 28, 50, 56 ali 112 kapsul v prosojnem pretisnem omotu iz PVC/Alu.
- 50 x 1 kapsula v pretisnem omotu iz PVC/Alu, perforiranem za enkratne odmerke.

Na tržišču morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17/04/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 3 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Kapa svetlo rjave barve z natisnjenim napisom »R« in telo svetlo rjave barve z natisnjenim napisom »3«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerne Alzheimerjeve demence.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo je treba postaviti skladno z veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se lahko začne samo, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval, ali bolnik pravilno jemlje zdravilo.

Rivastigmin je treba dajati dvakrat na dan, ob zajtrku in večerji. Kapsule je treba pogoltniti cele.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titracija odmerkov

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če po najmanj dveh tednih zdravljenja bolniki odmerek dobro prenašajo, se lahko poveča na 3 mg dvakrat na dan. Tudi nadaljnje povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na prenašanju trenutnega odmerka, poveča pa se lahko po najmanj dveh tednih zdravljenja s prejšnjim odmerkom.

Če se pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki (npr. navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izguba apetita), če se zmanjša telesna masa ali če se poslabšajo ekstrapiramidni simptomi, (npr. tremor), bo morda treba izpustiti en ali več odmerkov. Če se neželeni učinki ne prenehajo, je treba dnevni odmerek začasno zmanjšati na prejšnjega, ki ga je bolnik še dobro prenašal, ali prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan; za doseganje največjega terapevtskega učinka je treba uporabiti največji odmerek, ki ga bolniki dobro prenašajo. Priporočen največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler pri bolniku obstaja koristen terapevtski učinek. Zato je treba klinično korist rivastigmina ocenjevati redno, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo odmerke, manjše od 3 mg dvakrat na dan. Če se po 3 mesecih zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom stopnja simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je treba prekiniti tudi, ko ni več znakov terapevtskega učinka.

Odziva posameznika na rivastigmin ni mogoče predvideti. Vendar so večji učinek zdravljenja opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z zmerno demenco. Podobno so večji učinek opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z vidnimi halucinacijami (glejte poglavje 5.1).

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom učinka zdravljenja niso raziskovali dlje kot 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja:

Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan. Takrat je treba odmerek titrirati enako, kot je opisano zgoraj.

Ledvična in jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti pri bolnikih pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na posameznikovo prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolnikov s hudo jetrno okvaro niso raziskovali (glejte poglavje 4.4).

Otroci

Uporaba rivastigmina pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih s

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov v zdravilu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja neželenih učinkov se pri večjih odmerkih na splošno povečata. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan, da se zmanjša možnost neželenih učinkov (npr. bruhanja).

Titracija odmerkov: Kmalu po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ter poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov, zlasti tremorja, pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo). Ti bolniki se lahko odzovejo na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravljenje z rivastigminom prekinili (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 pogosteje 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 lahko shujšajo. Z izgubo telesne mase pri teh bolnikih so povezani zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem je treba spremljati telesno maso bolnikov.

Pri hudem bruhanju, povezanim z zdravljenjem z rivastigminom, je treba odmerek ustrezno prilagoditi, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte poglavje 4.8). Takšni primeri so se pojavili zlasti po povečanju odmerka ali pri uporabi velikih odmerkov rivastigmina.

Pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali motnjami prevodnosti (sinuatralni blok, atrioventrikularni blok) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika, ali bolnikov, ki so k tem boleznim nagnjeni, je potrebna previdnost. Bolnikom z astmo ali obstruktivsko pljučno boleznijo v anamnezi je treba zaviralce holinesteraze predpisovati previdno.

Holinomimetiki lahko sprožijo ali poslabšajo obstrukcijo sečil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, ki so nagnjeni k tem boleznim, je priporočena previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco ali demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami okvar spomina (npr. z zmanjšanjem kognitivnih funkcij, povezanim s starostjo) niso raziskovali, zato uporaba pri teh populacijah bolnikov ni priporočena.

Kot drugi holinomimetiki, lahko tudi rivastigmin poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome. Pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, so opazili poslabšanje (vključno z bradikinezijo, diskinezijo in motnjami hoje) in povečano pogostnost ali stopnjo tremorja (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so zaradi teh dogodkov zdravljenje z rivastigminom prekinili (npr. pri zdravljenju z rivastigminom so zaradi tremorja prekinili 1,7 % zdravljenj, pri placebu pa 0 %). Priporočen je klinični nadzor teh neželenih reakcij.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Rivastigmine Teva 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

Kot zaviralec holinesteraze lahko rivastigmin poslabša učinke sukcinilholinskih mišičnih relaksantov med anestezijo. Pri izbiri anestetika je priporočena previdnost. Po potrebi se lahko prilagodi odmerek ali začasno ustavi zdravljenje.

Zaradi farmakodinamskih učinkov se rivastigmin ne sme dajati sočasno z drugimi holinomimetiki, lahko pa tudi vpliva na delovanje antiholinergičnih zdravil.

V študiji pri zdravih prostovoljcih farmakokinetičnih interakcij med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom niso opazili. Uporaba rivastigmina ne vpliva na povečanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin. Neugodnih učinkov na srčno prevodnost po sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili.

Na podlagi presnove je videti, da presnovne interakcije z drugimi zdravili niso verjetne, vendar lahko rivastigmin zavira presnovo drugih snovi, ki jo uravnava butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kliničnih podatkov o uporabi rivastigmina med nosečnostjo ni. Pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnih učinkov na plodnost ali razvoj zarodka/plodu, razen pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. V

peri- in postnatalnih študijah pri podganah so opazili povečan čas gestacije. Rivastigmin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali se rivastigmin izloča v mleko pri človeku. Zato ženske, ki jemljejo rivastigmin, ne smejo dojit.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko postopno zmanjša sposobnost vožnje ali poslabša zmožnost upravljanja s stroji. Poleg tega lahko rivastigmin povzroči omotico in somnolenco, predvsem ob začetku zdravljenja ali povečanju odmerka. Posledično ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lečeči zdravnik mora zato rutinsko ocenjevati sposobnost bolnikov z demenco, ki jemljejo rivastigmin za vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše neželene reakcije, o katerih so poročali, so gastrointestinalne, vključno z navzeo (38 %) in bruhanjem (23 %), posebej med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so ugotovili, da so bolnice bolj dovzetne za gastrointestinalne neželene učinke in izgubo telesne mase kot moški bolniki.

V tabeli 1 spodaj so prikazani neželeni učinki, ki so jih zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so jemali rivastigmin.

Neželeni učinki v Tabeli 1 so v skladu z MeDRA razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana s pomočjo naslednjega dogovora: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni (> 1/1000 do < 1/100); redki (> 1/10.000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)..

Tabela 1 *

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo redki	Okužbe sečil
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	Anoreksija
Pogostnost neznana	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Agitacija
Pogosti	Zmedenost
Pogosti	Tesnoba
Občasni	Nespečnost
Občasni	Depresija
Zelo redki	Halucinacije
Pogostnost neznana	Agresivnost, nemir
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Omotica
Pogosti	Glavobol

Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Tremor
Občasni	Sinkopa
Redki	Epileptični napadi
Zelo redki	Ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni	
Redki	Angina pectoris
Zelo redki	Srčna aritmija (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
Zelo redki	Hipertenzija
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Zelo pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Redki	Razjede na želodcu in dvanajstniku
Zelo redki	Gastrointestinalne krvavitve
Zelo redki	Pankreatitis
Neznana	Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte poglavje 4,4).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	Zvišane vrednosti jetrnih laboratorijskih preiskav
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza
Redki	Izpuščaj
Neznana	Pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Občutek neugodja
Občasni	Padci
Preiskave	
Pogosti	Izguba telesne mase

V tabeli 2 so prikazane neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin.

Tabela 2

Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	Anoreksija
Pogosti	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Nespečnost
Pogosti	Tesnoba
Pogosti	Nemir
Pogostnost neznana	Agresivnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Tremor
Pogosti	Omotica
Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Glavobol
Pogosti	Poslabšanje Parkinsonove bolezni
Pogosti	Bradikinezijska
Pogosti	Diskinezijska
Občasni	Distonija
Srčne bolezni	
Pogosti	Bradikardija
Občasni	Atrijska fibrilacija
Občasni	Atrioventrikularni blok
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Pogosti	Prekomerno izločanje sline
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	Mišična rigidnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Motnje pri hoji

V tabeli 3 so navedena števila in odstotki bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Tabela 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Skupno število bolnikov v študiji	362 (100)	179 (100)
Skupno število bolnikov z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki	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)
Prekomerno 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
Motnje gibanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Motnje pri hoji	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
Okorelost	1 (0,3)	0
Motorična disfunkcija	1 (0,3)	0

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov naključnega prevelikega odmerjanja ni bila povezana s kakršnimi koli kliničnimi znaki ali simptomi, skoraj vsi bolniki pa so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom. Kadar so se simptomi pojavili, so vključevali navzeo, bruhanje in diarejo, hipertenzijo ali halucinacije. Glede na znan vagotonični učinek

zaviralcev holinesteraze na hitrost srčnega utripa, se lahko pojavita tudi bradikardija in/ali sinkopa. V enem primeru je bolnik zaužil 46 mg; po konservativnem zdravljenju je v 24 urah popolnoma okreval.

Zdravljenje

Razpolovni čas rivastigmina v plazmi je približno 1 ura, trajanje zaviranja acetilholinesteraze pa približno 9 ur, zato je pri asimptomatičnem prevelikem odmerjanju priporočljivo prekiniti dajanje dodatnih odmerkov rivastigmina za naslednjih 24 ur. Če preveliko odmerjanje spremljata huda navzea in bruhanje, je treba pretehtati možnost uporabe antiemetikov. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje za druge neželene učinke.

Pri izjemnem prevelikem odmerjanju se lahko uporabi atropin. Priporočen je intravenski odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata, naknadni odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporaba skopolamina kot antidota ni priporočena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03.

Rivastigmin je zaviralec acetil- in butirilholinesteraze karbamatnega tipa, za katerega menijo, da pomaga pri holinergični nevrottransmisiji tako, da upočasni razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato rivastigmin zmanjša holinergični primanjkljaj pri demenci, povezani z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin učinkuje na svoje ciljne encime tako, da tvori kovalentni kompleks, ki jih začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni 3-miligramski odmerek zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini za približno 40 % prve 1,5 uri po uporabi. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven po približno 9 urah po doseženem največjem zaviralnem učinku. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bilo zaviranje AChE v cerebrospinalni tekočini odvisno od odmerka do odmerka 6 mg rivastigmina dvakrat na dan, kar je bil največji preskušeni odmerek. Zaviranje aktivnosti butirilholinesteraze v cerebrospinalni tekočini pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin, je bilo podobno kot pri AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotovili s tremi neodvisnimi orodji za ocenjevanje, specifičnimi za to področje. Ocenjevanje so izvajali v občasnih presledkih v 6-mesečnih obdobjih zdravljenja. Ta orodja so ADAS-Cog (meritev kognicije na podlagi učinkovitosti), CIBIC-Plus (obsežna globalna ocena bolnika, pri kateri zdravnik upošteva informacije skrbnika), in PDS (skrbnikova ocena dejavnosti v vsakdanjem življenju, vključno z osebno higieno, prehranjevanjem, oblačenjem, gospodinjskimi opravili, kot so nakupovanje, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju in sodelovanje pri dejavnostih, povezanih s financami, itd.).

Bolniki, ki so sodelovali v študiji so imeli rezultat MMSE (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti - Mini-Mental State Examination) 10 – 24.

V tabeli 4 spodaj so navedeni rezultati za bolnike, ki so se klinično pomembno odzivali na zdravljenje, zbrane iz dveh študij s prožnimi odmerki med tremi ključnimi 26-tedenskimi multicentričnimi študijami pri bolnikih z blago do zmerno Alzheimerjevo demenco. V teh študijah je bilo klinično pomembno izboljšanje vnaprej opredeljeno kot izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje rezultata CIBIC-Plus, ali vsaj 10-odstotno izboljšanje rezultata PDS.

V isti tabeli je navedena tudi naknadna opredelitev odziva. Za sekundarno opredelitev odziva je bilo potrebno izboljšanje rezultata ADAS-Cog za 4 točke ali več, odsotnost poslabšanja rezultata CIBIC-Plus, in odsotnost poslabšanja rezultata PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek med bolniki, ki so se po tej

opredelitvi odzvali na zdravljenje, v skupini, ki je prejela 6–12 mg, je bil 9,3 mg. Pomembno je vedeti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo, in da neposredno primerjanje rezultatov pri različnih terapevtskih učinkovinah ni veljavno.

Tabela 4

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namera zdravljenja		Zadnje opažanje preneseno naprej	
Meritev odziva	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 vsaj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja rezultata 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 nadzorovani osrednji študiji in naknadni 24-tedenski odprti fazi. Rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination) pri bolnikih, ki so sodelovali v tej študiji je bil 10 – 24. Učinkovitost so pokazali z dvema neodvisnima lestvicama, s katerima so stanje bolnikov ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot je prikazano v tabeli 5 spodaj: ADAS-Cog, meritev kognicije in globalna meritev ADCS-CGIC (Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni – zdravnikov globalni vtis o spremembi - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	2,88 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s placebom	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populacija ITT - LOCF	(n = 200)	(n = 154)	(n = 200)	(n = 158)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	3,54 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s	<0,001 ¹		<0,001 ²	

placebom		
----------	--	--

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

² Povprečni podatki so prikazani zaradi boljše predstave, kategorična analiza je bila opravljena z Elterenovim testom.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli); LOCF: Last Observation Carried Forward (zadnje opažanje preneseno naprej).

Čeprav so učinek zdravljenja pokazali pri celotni populaciji bolnikov, ki so sodelovali v študiji, podatki kažejo, da so relativno boljši učinek glede na placebo opazili v podskupini bolnikov z zmerno demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo. Podobno so boljši učinek zdravljenja opazili pri bolnikih z vizualnimi halucinacijami (glejte tabelo 6).

Tabela 6

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vizualnimi halucinacijami		Bolniki brez vizualnih halucinacij	
Populacija ITT + RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,27 ¹		2,09 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,73 ¹		2,14 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 1 uri. Zaradi interakcije rivastigmina s svojim ciljnim encimom, je povečanje biološke uporabnosti približno 1,5-krat večje, kot bi bilo pričakovati zaradi povečanja odmerka. Absolutna biološka uporabnost po 3-miligramskem odmerku je približno 36 % ± 13 %. Uporaba rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 min in zmanjša vrednost C_{max} ter poveča vrednost AUC za približno 30 %.

Porazdelitev:

Približno 40 % rivastigmina se veže na beljakovine plazme. Rivastigmin hitro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, navidezni volumen porazdelitve pa je v območju 1,8 – 2,7 l/kg.

Presnova:

Rivastigmin se presnavlja hitro in v veliki meri (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ur), predvsem s holinesterazno hidrolizo v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* ta presnovek kaže minimalno zaviranje acetilholinesteraze (< 10 %). Na podlagi študij *in vitro* in pri živalih so ugotovili, da pomembnejši izoencimi citokroma P450 minimalno sodelujejo v presnovi rivastigmina. Po 0,2-miligramskem intravenskem odmerku je bil skupni plazemski očistek rivastigmina približno 130 l/h mg, po 2,7-miligramskem intravenskem odmerku pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje:

V urinu niso odkrili nespremenjenega rivastigmina; glavna pot izločanja je izločanje presnovkov skozi ledvice. V 24 urah po uporabi ^{14}C -rivastigmina je bilo izločanje skozi ledvice hitro in skoraj popolno (>90 %). Manj kot 1 % uporabljenega odmerka se izloča z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Starejše osebe:

Biološka uporabnost rivastigmina je pri starejših večja kot pri mladih zdravih prostovoljcih, vendar študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale spremembe biološke uporabnosti glede na starost.

Bolniki z jetrno okvaro:

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

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro sta bili vrednosti $C_{\max}$ in AUC rivastigmina več kot dvakrat večji kot pri zdravih osebah; vendar pri osebah s hudo ledvično okvaro sprememb vrednosti $C_{\max}$ in AUC rivastigmina niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, miših in psih so pokazale samo učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Ciljnih organov za toksičnost niso opazili. V študijah pri živalih varnostnih meja za izpostavljenost pri človeku niso dosegli zaradi občutljivosti živalskega modela, ki so ga uporabili.

Pri standardnem nizu preskusov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v preskusu kromosomskih aberacij na perifernih limfocitih človeka, pri odmerku, ki je bil 10^4 -krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Test mikronukleusa *in vivo* je bil negativen.

V študijah pri miših in podganah z največjim odmerkom, ki so ga živali prenašale, niso ugotovili nikakršnih dokazov za kancerogenost, vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša kot pri človeku. Če so izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom normalizirali glede na telesno površino, je bila izpostavljenost približno enakovredna največjem priporočenemu odmerku pri človeku, 12 mg/dan; vendar so v primerjavi z največjim odmerkom pri človeku, pri živalih dosegli 6-krat večji odmerke.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi placento in se izloča v mleko. Peroralne študije pri brejih podganah niso pokazale nikakršnega teratogenega potenciala rivastigmina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovoj kapsule:

rdeči železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)
želatina
črnilo za tisk – črno S-1-17822/S-1-17823
glazura iz šelaka – 45 %
črni železov oksid
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Plastenka iz HDPE s polipropilenskim pokrovčkom in indukcijsko zatesnjenim vsebnikom: 250 kapsul
- 28, 50, 56 ali 112 kapsul v prosojnem pretisnem omotu iz PVC/Alu.
- 50 x 1 kapsula v pretisnem omotu iz PVC/Alu, perforiranem za enkratne odmerke.

Na tržišču morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17/04/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 4,5 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Kapa oranžne barve z natisnjenim napisom »R« in telo oranžne barve z natisnjenim napisom »4,5«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerne Alzheimerjeve demence.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo je treba postaviti skladno z veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se lahko začne samo, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval, ali bolnik pravilno jemlje zdravilo.

Rivastigmin je treba dajati dvakrat na dan, ob zajtrku in večerji. Kapsule je treba pogoltniti cele.

Začetni odmerek:

1,5 mg dvakrat na dan.

Titracija odmerkov:

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če po najmanj dveh tednih zdravljenja bolniki odmerek dobro prenašajo, se lahko poveča na 3 mg dvakrat na dan. Tudi nadaljnje povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na prenašanju trenutnega odmerka, poveča pa se lahko po najmanj dveh tednih zdravljenja s prejšnjim odmerkom.

Če se pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki (npr. navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izguba apetita), če se zmanjša telesna masa ali če se poslabšajo ekstrapiramidni simptomi, (npr. tremor), bo morda treba izpustiti en ali več odmerkov. Če neželeni učinki ne prenehajo, je treba dnevni odmerek začasno zmanjšati na prejšnjega, ki ga je bolnik še dobro prenašal, ali prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek:

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan; za doseganje največjega terapevtskega učinka je treba uporabiti največji odmerek, ki ga bolniki dobro prenašajo. Priporočen največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler pri bolniku obstaja koristen terapevtski učinek. Zato je treba klinično korist rivastigmina ocenjevati redno, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo odmerke, manjše od 3 mg dvakrat na dan. Če se po 3 mesecih zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom stopnja simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je treba prekiniti tudi, ko znakov terapevtskega učinka ni več.

Odziva posameznika na rivastigmin ni mogoče predvideti. Vendar so večji učinek zdravljenja opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z zmerno demenco. Podobno so večji učinek opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z vidnimi halucinacijami (glejte poglavje 5.1).

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom učinka zdravljenja niso raziskovali dlje kot 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja:

Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan. Takrat je treba odmerek titrirati enako, kot je opisano zgoraj.

Ledvična in jetrna okvara:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti pri bolnikih pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na posameznikovo prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolnikov s hudo jetrno okvaro niso raziskovali (glejte poglavje 4.4).

Otroci:

Uporaba rivastigmina pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih s

- preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov v zdravilu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja neželenih učinkov se pri večjih odmerkih na splošno povečata. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan, da se zmanjša možnost neželenih učinkov (npr. bruhanja).

Titracija odmerkov: Kmalu po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ter poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov, zlasti tremorja, pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo). Ti bolniki se lahko odzovejo na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravljenje z rivastigminom prekinili (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 pogosteje 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 lahko shujšajo. Z izgubo telesne mase pri teh bolnikih so povezani zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem je treba spremljati telesno maso bolnikov.

Pri hudem bruhanju, povezanim z zdravljenjem z rivastigminom, je treba odmerek ustrezno prilagoditi, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte poglavje 4.8). Takšni primeri so se pojavili zlasti po povečanju odmerka ali pri uporabi velikih odmerkov rivastigmina.

Pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali motnjami prevodnosti (sinuatralni blok, atrioventrikularni blok) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

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

Bolnikom z astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi je treba zaviralce holinesteraze predpisovati previdno.

Holinomimetiki lahko sprožijo ali poslabšajo obstrukcijo sečil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, ki so nagnjeni k tem boleznim, je priporočena previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco ali demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami okvar spomina (npr. z zmanjšanjem kognitivnih funkcij, povezanim s starostjo) niso raziskovali, zato uporaba pri teh populacijah bolnikov ni priporočena.

Kot drugi holinomimetiki, lahko tudi rivastigmin poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome. Pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, so opazili poslabšanje (vključno z bradikinezijo, diskinezijo in motnjami hoje) in povečano pogostnost ali stopnjo tremorja (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so zaradi teh dogodkov zdravljenje z rivastigminom prekinili (npr. pri zdravljenju z rivastigminom so zaradi tremorja prekinili 1,7 % zdravljenj, pri placebu pa 0 %). Priporočen je klinični nadzor teh neželenih reakcij.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Rivastigmine Teva 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

Kot zaviralec holinesteraze lahko rivastigmin poslabša učinke sukcinilholinskih mišičnih relaksantov med anestezijo. Pri izbiri anestetika je priporočena previdnost. Po potrebi se lahko prilagodi odmerek ali začasno ustavi zdravljenje.

Zaradi farmakodinamskih učinkov se rivastigmin ne sme dajati sočasno z drugimi holinomimetiki, lahko pa tudi vpliva na delovanje antiholinergičnih zdravil.

V študiji pri zdravih prostovoljcih farmakokinetičnih interakcij med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom niso opazili. Uporaba rivastigmina ne vpliva na povečanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin. Neugodnih učinkov na srčno prevodnost po sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili.

Na podlagi presnove je videti, da presnovne interakcije z drugimi zdravili niso verjetne, vendar lahko rivastigmin zavira presnovo drugih snovi, ki jo uravnava butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kliničnih podatkov o uporabi rivastigmina med nosečnostjo ni. Pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnih učinkov na plodnost ali razvoj zarodka/plodu, razen pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. V

peri- in postnatalnih študijah pri podganah so opazili povečan čas gestacije. Rivastigmin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali se rivastigmin izloča v mleko pri človeku. Zato ženske, ki jemljejo rivastigmin, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko postopno zmanjša sposobnost vožnje ali poslabša zmožnost upravljanja s stroji. Poleg tega lahko rivastigmin povzroči omotico in somnolenco, predvsem ob začetku zdravljenja ali povečanju odmerka. Posledično ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lečeči zdravnik mora zato rutinsko ocenjevati sposobnost bolnikov z demenco, ki jemljejo rivastigmin za vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše neželene reakcije, o katerih so poročali, so gastrointestinalne, vključno z navzeo (38 %) in bruhanjem (23 %), posebej med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so ugotovili, da so bolnice bolj dovzetne za gastrointestinalne neželene učinke in izgubo telesne mase kot moški bolniki.

V tabeli 1 spodaj so prikazani neželeni učinki, ki so jih zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so jemali rivastigmin.

Neželeni učinki v Tabeli 1 so v skladu z MeDRA razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana s pomočjo naslednjega dogovora: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni (> 1/1000 do < 1/100); redki (> 1/10.000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1 *

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo redki	Okužbe sečil
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	Anoreksija
Pogostnost neznana	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Agitacija
Pogosti	Zmedenost
Pogosti	Tesnoba
Občasni	Nespečnost
Občasni	Depresija
Zelo redki	Halucinacije
Pogostnost neznana	Agresivnost, nemir
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Omotica
Pogosti	Glavobol

Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Tremor
Občasni	Sinkopa
Redki	Epileptični napadi
Zelo redki	Ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni	
Redki	Angina pectoris
Zelo redki	Srčna aritmija (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
Zelo redki	Hipertenzija
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Zelo pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Redki	Razjede na želodcu in dvanajstniku
Zelo redki	Gastrointestinalne krvavitve
Zelo redki	Pankreatitis
Neznana	Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte poglavje 4,4).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	Zvišane vrednosti jetrnih laboratorijskih preiskav
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza
Redki	Izpuščaj
Neznana	Pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Občutek neugodja
Občasni	Padci
Preiskave	
Pogosti	Izguba telesne mase

V tabeli 2 so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin.

Tabela 2

Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	Anoreksija
Pogosti	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Nespečnost
Pogosti	Tesnoba
Pogosti	Nemir
Pogostnost neznana	Agresivnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Tremor
Pogosti	Omotica
Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Glavobol
Pogosti	Poslabšanje Parkinsonove bolezni
Pogosti	Bradikinezijska
Pogosti	Diskinezijska
Občasni	Distonija
Srčne bolezni	
Pogosti	Bradikardija
Občasni	Atrijska fibrilacija
Občasni	Atrioventrikularni blok
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Pogosti	Prekomerno izločanje sline
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	Mišična rigidnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Motnje pri hoji

V tabeli 3 so navedena števila in odstotki bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Tabela 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Skupno število bolnikov v študiji	362 (100)	179 (100)
Skupno število bolnikov z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki	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)
Prekomerno 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
Motnje gibanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Motnje pri hoji	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
Okorelost	1 (0,3)	0
Motorična disfunkcija	1 (0,3)	0

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov naključnega prevelikega odmerjanja ni bila povezana s kakršnimi koli kliničnimi znaki ali simptomi, skoraj vsi bolniki pa so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom. Kadar so se simptomi pojavili, so vključevali navzeo, bruhanje in diarejo, hipertenzijo ali halucinacije. Glede na znan vagotonični učinek

zaviralcev holinesteraze na hitrost srčnega utripa, se lahko pojavita tudi bradikardija in/ali sinkopa. V enem primeru je bolnik zaužil 46 mg; po konservativnem zdravljenju je v 24 urah popolnoma okreval.

Zdravljenje

Razpolovni čas rivastigmina v plazmi je približno 1 ura, trajanje zaviranja acetilholinesteraze pa približno 9 ur, zato je pri asimptomatičnem prevelikem odmerjanju priporočljivo prekiniti dajanje dodatnih odmerkov rivastigmina za naslednjih 24 ur. Če preveliko odmerjanje spremljata huda navzea in bruhanje, je treba pretehtati možnost uporabe antiemetikov. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje za druge neželene reakcije.

Pri izjemnem prevelikem odmerjanju se lahko uporabi atropin. Priporočen je intravenski odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata, naknadni odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporaba skopolamina kot antidota ni priporočena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03.

Rivastigmin je zaviralec acetil- in butirilholinesteraze karbamatnega tipa, za katerega menijo, da pomaga pri holinergični nevrottransmisiji tako, da upočasni razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato rivastigmin zmanjša holinergični primanjkljaj pri demenci, povezani z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin učinkuje na svoje ciljne encime tako, da tvori kovalentni kompleks, ki jih začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni 3-miligramski odmerek zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini za približno 40 % prve 1,5 ure po uporabi. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven približno po 9 urah po doseženem največjem zaviralnem učinku. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bilo zaviranje AChE v cerebrospinalni tekočini odvisno od odmerka do 6 mg rivastigmina dvakrat na dan, kar je bil največji preskušeni odmerek. Zaviranje aktivnosti butirilholinesteraze v cerebrospinalni tekočini pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin, je bilo podobno kot pri AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotovili s tremi neodvisnimi orodji za ocenjevanje, specifičnimi za to področje. Ocenjevanje so izvajali v občasnih presledkih v 6-mesečnih obdobjih zdravljenja. Ta orodja so ADAS-Cog (meritev kognicije na podlagi učinkovitosti), CIBIC-Plus (obsežna globalna ocena bolnika, pri kateri zdravnik upošteva informacije skrbnika), in PDS (skrbnikova ocena dejavnosti v vsakdanjem življenju, vključno z osebno higieno, prehranjevanjem, oblačenjem, gospodinjskimi opravili, kot so nakupovanje, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju in sodelovanje pri dejavnostih, povezanih s financami, itd.).

Bolniki, ki so sodelovali v študiji so imeli rezultat MMSE (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti - Mini-Mental State Examination) 10 – 24.

V tabeli 4 spodaj so navedeni rezultati za bolnike, ki so se klinično pomembno odzivali na zdravljenje, zbrane iz dveh študij s prožnimi odmerki med tremi ključnimi 26-tedenskimi multicentričnimi študijami pri bolnikih z blago do zmerno Alzheimerjevo demenco. v teh študijah je bilo klinično pomembno izboljšanje vnaprej opredeljeno kot izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje rezultata CIBIC-Plus, ali vsaj 10-odstotno izboljšanje rezultata PDS.

V isti tabeli je navedena tudi naknadna opredelitev odziva. Za sekundarno opredelitev odziva je bilo potrebno izboljšanje rezultata ADAS-Cog za 4 točke ali več, odsotnost poslabšanja rezultata CIBIC-Plus, in odsotnost poslabšanja rezultata PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek med bolniki, ki so se po tej

opredelitvi odzvali na zdravljenje, v skupini, ki je prejela 6–12 mg, je bil 9,3 mg. Pomembno je vedeti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo, in da neposredno primerjanje rezultatov pri različnih terapevtskih učinkovinah ni veljavno.

Tabela 4

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namera zdravljenja		Zadnje opažanje preneseno naprej	
Meritev odziva	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 vsaj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja rezultata 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 nadzorovani osrednji študiji in naknadni 24-tedenski odprti fazi. Rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination) pri bolnikih, ki so sodelovali v tej študiji je bil 10 – 24. Učinkovitost so pokazali z dvema neodvisnima lestvicama, s katerima so stanje bolnikov ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot je prikazano v tabeli 5 spodaj: ADAS-Cog, meritev kognicije in globalna meritev ADCS-CGIC (Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni – zdravnikov globalni vtis o spremembi - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	2,88 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s placebom	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populacija ITT - LOCF	(n = 200)	(n = 154)	(n = 200)	(n = 158)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	3,54 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s	<0,001 ¹		<0,001 ²	

placebom		
----------	--	--

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

² Povprečni podatki so prikazani zaradi boljše predstave, kategorična analiza je bila opravljena z Elterenovim testom.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli); LOCF: Last Observation Carried Forward (zadnje opažanje preneseno naprej).

Čeprav so učinek zdravljenja pokazali pri celotni populaciji bolnikov, ki so sodelovali v študiji, podatki kažejo, da so relativno boljši učinek glede na placebo opazili v podskupini bolnikov z zmerno demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo. Podobno so boljši učinek zdravljenja opazili pri bolnikih z vizualnimi halucinacijami (glejte tabelo 6).

Tabela 6

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vizualnimi halucinacijami		Bolniki brez vizualnih halucinacij	
Populacija ITT + RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,27 ¹		2,09 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,73 ¹		2,14 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 1 uri. Zaradi interakcije rivastigmina s svojim ciljnim encimom, je povečanje biološke uporabnosti približno 1,5-krat večje, kot bi bilo pričakovati zaradi povečanja odmerka. Absolutna biološka uporabnost po 3-miligramskem odmerku je približno 36 % ± 13 %. Uporaba rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 min in zmanjša vrednost C_{max} ter poveča vrednost AUC za približno 30 %.

Porazdelitev

Približno 40 % rivastigmina se veže na beljakovine plazme. Rivastigmin hitro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, navidezni volumen porazdelitve pa je v območju 1,8 – 2,7 l/kg.

Presnova

Rivastigmin se presnavlja hitro in v veliki meri (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ur), predvsem s holinesterazno hidrolizo v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* ta presnovek kaže minimalno zaviranje acetilholinesteraze (< 10 %). Na podlagi študij *in vitro* in pri živalih so ugotovili, da pomembnejši izoencimi citokroma P450 minimalno sodelujejo v presnovi rivastigmina. Po 0,2-miligramskem intravenskem odmerku je bil skupni plazemski očistek rivastigmina približno 130 l/h mg, po 2,7-miligramskem intravenskem odmerku pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

V urinu niso odkrili nespremenjenega rivastigmina; glavna pot izločanja je izločanje presnovkov skozi ledvice. V 24 urah po uporabi ¹⁴C-rivastigmina je bilo izločanje skozi ledvice hitro in skoraj popolno (>90 %). Manj kot 1 % uporabljenega odmerka se izloča z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Starejše osebe

Biološka uporabnost rivastigmina je pri starejših večja kot pri mladih zdravih prostovoljcih, vendar študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale spremembe biološke uporabnosti glede na starost.

Bolniki z jetrno okvaro:

Pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro je bila vrednost C_{max} rivastigmina približno za 60 % večja, vrednost AUC rivastigmina pa več kot dvakrat večja, kot pri zdravih osebah.

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro sta bili vrednosti C_{max} in AUC rivastigmina več kot dvakrat večji, kot pri zdravih osebah; vendar pri osebah s hudo ledvično okvaro sprememb vrednosti C_{max} in AUC rivastigmina niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, miših in psih so pokazale samo učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Ciljnih organov za toksičnost niso opazili. V študijah pri živalih varnostnih meja za izpostavljenost pri človeku niso dosegli zaradi občutljivosti živalskega modela, ki so ga uporabili.

Pri standardnem nizu preskusov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v preskusu kromosomskih aberacij na perifernih limfocitih človeka, pri odmerku, ki je bil 10⁴-krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Test mikronukleusa *in vivo* je bil negativen.

V študijah pri miših in podganah z največjim odmerkom, ki so ga živali prenašale, niso ugotovili nikakršnih dokazov za kancerogenost, vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša kot pri človeku. Če so izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom normalizirali glede na telesno površino, je bila izpostavljenost približno enakovredna največjem priporočenemu odmerku pri človeku, 12 mg/dan; vendar so v primerjavi z največjim odmerkom pri človeku, pri živalih dosegli 6-krat večji odmerke.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi placento in se izloča v mleko. Peroralne študije pri brejih podganah niso pokazale nikakršnega teratogenega potenciala rivastigmina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovoj kapsule:

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)
želatina
črnilo za tisk – črno S-1-17822/S-1-17823
glazura iz šelaka – 45 %
črni železov oksid
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Plastenka iz HDPE s polipropilenskim pokrovčkom in indukcijsko zatesnjenim vsebnikom: 250 kapsul
- 28, 50, 56 ali 112 kapsul v prosojnem pretisnem omotu iz PVC/Alu.
- 50 x 1 kapsula v pretisnem omotu iz PVC/Alu, perforiranem za enkratne odmerke.

Na tržišču morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

EU/1/09/513/015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17/04/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 6 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Kapa oranžne barve z natisnjenim napisom »R« in telo svetlo rjave barve z natisnjenim napisom »6«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerne Alzheimerjeve demence.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo je treba postaviti skladno z veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se lahko začne samo, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval, ali bolnik pravilno jemlje zdravilo.

Rivastigmin je treba dajati dvakrat na dan, ob zajtrku in večerji. Kapsule je treba pogoltniti cele.

Začetni odmerek:

1,5 mg dvakrat na dan.

Titracija odmerkov:

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če po najmanj dveh tednih zdravljenja bolniki odmerek dobro prenašajo, se lahko poveča na 3 mg dvakrat na dan. Tudi nadaljnje povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na prenašanju trenutnega odmerka, poveča pa se lahko po najmanj dveh tednih zdravljenja s prejšnjim odmerkom.

Če se pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki (npr. navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izguba apetita), če se zmanjša telesna masa ali če se poslabšajo ekstrapiramidni simptomi, (npr. tremor), bo morda treba izpustiti en ali več odmerkov. Če se neželeni učinki ne prenehajo, je treba dnevni odmerek začasno zmanjšati na prejšnjega, ki ga je bolnik še dobro prenašal, ali prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek:

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan; za doseganje največjega terapevtskega učinka je treba uporabiti največji odmerek, ki ga bolniki dobro prenašajo. Priporočen največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler pri bolniku obstaja koristen terapevtski učinek. Zato je treba klinično korist rivastigmina ocenjevati redno, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo odmerke, manjše od 3 mg dvakrat na dan. Če se po 3 mesecih zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom stopnja simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je treba prekiniti tudi, ko znakov terapevtskega učinka ni več.

Odziva posameznika na rivastigmin ni mogoče predvideti. Vendar so večji učinek zdravljenja opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z zmerno demenco. Podobno so večji učinek opazili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z vidnimi halucinacijami (glejte poglavje 5.1).

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom učinka zdravljenja niso raziskovali dlje kot 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja:

Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan. Takrat je treba odmerek titrirati enako, kot je opisano zgoraj.

Ledvična in jetrna okvara:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti pri bolnikih pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na posameznikovo prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolnikov s hudo jetrno okvaro niso raziskovali (glejte poglavje 4.4).

Otroci:

Uporaba rivastigmina pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih s

- preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov v zdravilu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja neželenih učinkov se pri večjih odmerkih na splošno povečata. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba začeti znova pri odmerku 1,5 mg dvakrat na dan, da se zmanjša možnost neželenih učinkov (npr. bruhanja).

Titracija odmerkov: Kmalu po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ter poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov, zlasti tremorja, pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo). Ti bolniki se lahko odzovejo na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravljenje z rivastigminom prekinili (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 pogosteje 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 lahko shujšajo. Z izgubo telesne mase pri teh bolnikih so povezani zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem je treba spremljati telesno maso bolnikov.

Pri hudem bruhanju, povezanim z zdravljenjem z rivastigminom, je treba odmerek ustrezno prilagoditi, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte poglavje 4.8). Takšni primeri so se pojavili zlasti po povečanju odmerka ali pri uporabi velikih odmerkov rivastigmina.

Pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali motnjami prevodnosti (sinuatritni blok, atrioventrikularni blok) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

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

Bolnikom z astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi je treba zaviralce holinesteraze predpisovati previdno.

Holinomimetiki lahko sprožijo ali poslabšajo obstrukcijo sečil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, ki so nagnjeni k tem boleznim, je priporočena previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco ali demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami okvar spomina (npr. z zmanjšanjem kognitivnih funkcij, povezanim s starostjo) niso raziskovali, zato uporaba pri teh populacijah bolnikov ni priporočena.

Kot drugi holinomimetiki, lahko tudi rivastigmin poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome. Pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, so opazili poslabšanje (vključno z bradikinezijo, diskinezijo in motnjami hoje) in povečano pogostnost ali stopnjo tremorja (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so zaradi teh dogodkov zdravljenje z rivastigminom prekinili (npr. pri zdravljenju z rivastigminom so zaradi tremorja prekinili 1,7 % zdravljenj, pri placebo pa 0 %). Priporočen je klinični nadzor teh neželenih reakcij.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Rivastigmine Teva 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

Kot zaviralec holinesteraze rivastigmin lahko poslabša učinke sukcinilholinskih mišičnih relaksantov med anestezijo. Pri izbiri anestetika je priporočena previdnost. Po potrebi se lahko prilagodi odmerek ali začasno ustavi zdravljenje.

Zaradi farmakodinamskih učinkov se rivastigmin ne sme dajati sočasno z drugimi holinomimetiki, lahko pa tudi vpliva na delovanje antiholinergičnih zdravil.

V študiji pri zdravih prostovoljcih farmakokinetičnih interakcij med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom niso opazili. Uporaba rivastigmina ne vpliva na povečanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin. Neugodnih učinkov na srčno prevodnost po sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili.

Na podlagi presnove je videti, da presnovne interakcije z drugimi zdravili niso verjetne, vendar lahko rivastigmin zavira presnovo drugih snovi, ki jo uravnava butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kliničnih podatkov o uporabi rivastigmina med nosečnostjo ni. Pri podganah in kuncih niso opazili nikakršnih učinkov na plodnost ali razvoj zarodka/plodu, razen pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. V peri- in postnatalnih študijah pri podganah so opazili povečan čas gestacije. Rivastigmin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali se rivastigmin izloča v mleko pri človeku. Zato ženske, ki jemljejo rivastigmin, ne smejo dojit.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alzheimerjeva bolezen lahko postopno zmanjša sposobnost vožnje ali poslabša zmožnost upravljanja s stroji. Poleg tega lahko rivastigmin povzroči omotico in somnolenco, predvsem ob začetku zdravljenja ali povečanju odmerka. Posledično ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lečeči zdravnik mora zato rutinsko ocenjevati sposobnost bolnikov z demenco, ki jemljejo rivastigmin za vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše neželene reakcije, o katerih so poročali, so gastrointestinalne, vključno z navzeo (38 %) in bruhanjem (23 %), posebej med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so ugotovili, da so bolnice bolj dovzetne za gastrointestinalne neželene učinke in izgubo telesne mase kot moški bolniki.

V tabeli 1 spodaj so prikazani neželeni učinki, ki so jih zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so jemali rivastigmin.

Neželeni učinki v Tabeli 1 so v skladu z MeDRA razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana s pomočjo naslednjega dogovora: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni (> 1/1000 do < 1/100); redki (> 1/10.000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1 *

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo redki	Okužbe sečil
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	Anoreksija
Pogostnost neznana	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Agitacija
Pogosti	Zmedenost
Pogosti	Tesnoba
Občasni	Nespečnost
Občasni	Depresija
Zelo redki	Halucinacije
Pogostnost neznana	Agresivnost, nemir
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Omotica

Pogosti	Glavobol
Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Tremor
Občasni	Sinkopa
Redki	Epileptični napadi
Zelo redki	Ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni	
Redki	Angina pectoris
Zelo redki	Srčna aritmija (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
Zelo redki	Hipertenzija
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Zelo pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Redki	Razjede na želodcu in dvanajstniku
Zelo redki	Gastrointestinalne krvavitve
Zelo redki	Pankreatitis
Neznana	Nekateri primeri hudega bruhanja so bili povezani z rupturo ezofagusa (glejte poglavje 4,4).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	Zvišane vrednosti jetrnih laboratorijskih preiskav
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza
Redki	Izpuščaj
Neznana	Pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Občutek neugodja
Občasni	Padci
Preiskave	
Pogosti	Izguba telesne mase

V tabeli 2 so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin.

Tabela 2

Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	Anoreksija
Pogosti	Dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Nespečnost
Pogosti	Tesnoba
Pogosti	Nemir
Pogostnost neznana	Agresivnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Tremor
Pogosti	Omotica
Pogosti	Somnolenca
Pogosti	Glavobol
Pogosti	Poslabšanje Parkinsonove bolezni
Pogosti	Bradikinezijska
Pogosti	Diskinezijska
Občasni	Distonija
Srčne bolezni	
Pogosti	Bradikardija
Občasni	Atrijska fibrilacija
Občasni	Atrioventrikularni blok
Pogostnost neznana	Bolezen sinusnega vozla
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Navzea
Zelo pogosti	Bruhanje
Pogosti	Diareja
Pogosti	Bolečine v trebuhu in dispepsija
Pogosti	Prekomerno izločanje sline
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogostnost neznana	Hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	Mišična rigidnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Utrujenost in astenija
Pogosti	Motnje pri hoji

V tabeli 3 so navedena števila in odstotki bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Tabela 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Skupno število bolnikov v študiji	362 (100)	179 (100)
Skupno število bolnikov z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki	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)
Prekomerno 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
Motnje gibanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Motnje pri hoji	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
Okorelost	1 (0,3)	0
Motorična disfunkcija	1 (0,3)	0

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov naključnega prevelikega odmerjanja ni bila povezana s kakršnimi koli kliničnimi znaki ali simptomi, skoraj vsi bolniki pa so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom. Kadar so se simptomi pojavili, so vključevali navzeo, bruhanje in diarejo, hipertenzijo ali halucinacije. Glede na znan vagotonični učinek

zaviralcev holinesteraze na hitrost srčnega utripa, se lahko pojavita tudi bradikardija in/ali sinkopa. V enem primeru je bolnik zaužil 46 mg; po konservativnem zdravljenju je v 24 urah popolnoma okreval.

Zdravljenje

Razpolovni čas rivastigmina v plazmi je približno 1 ura, trajanje zaviranja acetilholinesteraze pa približno 9 ur, zato je pri asimptomatičnem prevelikem odmerjanju priporočljivo naslednjih 24 ur prekiniti dajanje dodatnih odmerkov rivastigmina. Če preveliko odmerjanje spremljata huda navzea in bruhanje, je treba pretehtati možnost uporabe antiemetikov. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje za druge neželene učinke.

Pri izjemnem prevelikem odmerjanju se lahko uporabi atropin. Priporočen je intravenski odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata, naknadni odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporaba skopolamina kot antidota ni priporočena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03.

Rivastigmin je zaviralec acetil- in butirilholinesteraze karbamatnega tipa, za katerega menijo, da pomaga pri holinergični nevrottransmisiji tako, da upočasni razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato rivastigmin zmanjša holinergični primanjkljaj pri demenci, povezani z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin učinkuje na svoje ciljne encime tako, da tvori kovalentni kompleks, ki jih začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni 3-miligramski odmerek zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini za približno 40 % prve 1,5 ure po uporabi. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven približno po 9 urah po doseženem največjem zaviralnem učinku. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bilo zaviranje AChE v cerebrospinalni tekočini odvisno od odmerka do 6 mg rivastigmina dvakrat na dan, kar je bil največji preskušeni odmerek. Zaviranje aktivnosti butirilholinesteraze v cerebrospinalni tekočini pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so prejeli rivastigmin, je bilo podobno kot pri AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotovili s tremi neodvisnimi orodji za ocenjevanje, specifičnimi za to področje. Ocenjevanje so izvajali v občasnih presledkih v 6-mesečnih obdobjih zdravljenja. Ta orodja so ADAS-Cog (meritev kognicije na podlagi učinkovitosti), CIBIC-Plus (obsežna globalna ocena bolnika, pri kateri zdravnik upošteva informacije skrbnika), in PDS (skrbnikova ocena dejavnosti v vsakdanjem življenju, vključno z osebno higieno, prehranjevanjem, oblačenjem, gospodinjskimi opravili, kot so nakupovanje, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju in sodelovanje pri dejavnostih, povezanih s financami, itd.).

Bolniki, ki so sodelovali v študiji so imeli rezultat MMSE (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti - Mini-Mental State Examination) 10 – 24.

V tabeli 4 spodaj so navedeni rezultati za bolnike, ki so se klinično pomembno odzivali na zdravljenje, zbrane iz dveh študij s prožnimi odmerki med tremi ključnimi 26-tedenskimi multicentričnimi študijami pri bolnikih z blago do zmerno Alzheimerjevo demenco. v teh študijah je bilo klinično pomembno izboljšanje vnaprej opredeljeno kot izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje rezultata CIBIC-Plus, ali vsaj 10-odstotno izboljšanje rezultata PDS.

V isti tabeli je navedena tudi naknadna opredelitev odziva. Za sekundarno opredelitev odziva je bilo potrebno izboljšanje rezultata ADAS-Cog za 4 točke ali več, odsotnost poslabšanja rezultata CIBIC-Plus, in odsotnost poslabšanja rezultata PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek med bolniki, ki so se po tej opredelitvi odzivali na zdravljenje, v skupini, ki je prejela 6–12 mg, je bil 9,3 mg. Pomembno je vedeti, da

se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo, in da neposredno primerjanje rezultatov pri različnih terapevtskih učinkovinah ni veljavno.

Tabela 4

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namera zdravljenja		Zadnje opažanje preneseno naprej	
Meritev odziva	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 vsaj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje rezultata ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja rezultata 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 nadzorovani osrednji študiji in naknadni 24-tedenski odprti fazi. Rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination) pri bolnikih, ki so sodelovali v tej študiji je bil 10 – 24. Učinkovitost so pokazali z dvema neodvisnima lestvicama, s katerima so stanje bolnikov ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot je prikazano v tabeli 5 spodaj: ADAS-Cog, meritev kognicije in globalna meritev ADCS-CGIC (Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni – zdravnikov globalni vtis o spremembi - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	23,8±10,2	24,3±10,5	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	2,88 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s placebom	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populacija ITT - LOCF	(n = 200)	(n = 154)	(n = 200)	(n = 158)
Povprečna izhodiščna vrednost ± SD	24,0±10,3	24,5±10,6	ni na voljo	ni na voljo
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Prilagojena razlika v zdravljenju	3,54 ¹		ni na voljo	
vrednost p v primerjavi s placebom	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

² Povprečni podatki so prikazani zaradi boljše predstave, kategorična analiza je bila opravljena z Elterenovim testom.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli); LOCF: Last Observation Carried Forward (zadnje opažanje preneseno naprej).

Čprav so učinek zdravljenja pokazali pri celotni populaciji bolnikov, ki so sodelovali v študiji, podatki kažejo, da so relativno boljši učinek glede na placebo opazili v podskupini bolnikov z zmerno demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo. Podobno so boljši učinek zdravljenja opazili pri bolnikih z vizualnimi halucinacijami (glejte tabelo 6).

Tabela 6

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vizualnimi halucinacijami		Bolniki brez vizualnih halucinacij	
Populacija ITT + RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,27 ¹		2,09 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Povprečna izhodiščna vrednost ± 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 v zdravljenju	4,73 ¹		2,14 ¹	
vrednost p v primerjavi s placebom	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Na podlagi analize kovariance (ANCOVA), pri kateri sta bila zdravljenje in država dejavnika, izhodiščni rezultat ADAS-Cog pa kovariat. Pozitivna sprememba je znak izboljšanja.

ITT: Intent-To-Treat (namera zdravljenja); RDO: Retrieved Drop Outs (nadomeščeni izpadli).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene v približno 1 uri. Zaradi interakcije rivastigmina s svojim ciljnim encimom, je povečanje biološke uporabnosti približno 1,5-krat večje, kot bi bilo pričakovati zaradi povečanja odmerka. Absolutna biološka uporabnost po 3-miligramskem odmerku je približno 36 % ± 13 %. Uporaba rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 min in zmanjša vrednost C_{max} ter poveča vrednost AUC za približno 30 %.

Porazdelitev:

Približno 40 % rivastigmina se veže na beljakovine plazme. Rivastigmin hitro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, navidezni volumen porazdelitve pa je v območju 1,8 – 2,7 l/kg.

Presnova:

Rivastigmin se presnavlja hitro in v veliki meri (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ur), predvsem s holinesterazno hidrolizo v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* ta presnovek kaže minimalno zaviranje acetilholinesteraze (< 10 %). Na podlagi študij *in vitro* in pri živalih so ugotovili, da pomembnejši izoencimi citokroma P450 minimalno sodelujejo v presnovi rivastigmina. Po 0,2-miligramskem intravenskem odmerku je bil skupni plazemski očistek rivastigmina približno 130 l/h mg, po 2,7-miligramskem intravenskem odmerku pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje:

V urinu niso odkrili nespremenjenega rivastigmina; glavna pot izločanja je izločanje presnovkov skozi ledvice. V 24 urah po uporabi ^{14}C -rivastigmina je bilo izločanje skozi ledvice hitro in skoraj popolno (>90 %). Manj kot 1 % uporabljenega odmerka se izloča z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Starejše osebe:

Biološka uporabnost rivastigmina je pri starejših večja kot pri mladih zdravih prostovoljcih, vendar študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale spremembe biološke uporabnosti glede na starost.

Bolniki z jetrno okvaro:

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

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro sta bili vrednosti $C_{\max}$ in AUC rivastigmina več kot dvakrat večji, kot pri zdravih osebah; vendar pri osebah s hudo ledvično okvaro sprememb vrednosti $C_{\max}$ in AUC rivastigmina niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, miših in psih so pokazale samo učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Ciljnih organov za toksičnost niso opazili. V študijah pri živalih varnostnih meja za izpostavljenost pri človeku niso dosegli zaradi občutljivosti živalskega modela, ki so ga uporabili.

Pri standardnem nizu preskusov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v preskusu kromosomskih aberacij na perifernih limfocitih človeka, pri odmerku, ki je bil 10^4 -krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Test mikronukleusa *in vivo* je bil negativen.

V študijah pri miših in podganah z največjim odmerkom, ki so ga živali prenašale, niso ugotovili nikakršnih dokazov za kancerogenost, vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša kot pri človeku. Če so izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom normalizirali glede na telesno površino, je bila izpostavljenost približno enakovredna največjem priporočenemu odmerku pri človeku, 12 mg/dan; vendar so v primerjavi z največjim odmerkom pri človeku, pri živalih dosegli 6-krat večji odmerek.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi placento in se izloča v mleko. Peroralne študije pri brejih podganah niso pokazale nikakršnega teratogenega potenciala rivastigmina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovoj kapsule:

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)
želatina
črnilo za tisk – črno S-1-17822/S-1-17823
glazura iz šelaka – 45 %
črni železov oksid
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Plastenka iz HDPE s polipropilenskim pokrovčkom in indukcijsko zatesnjenim vsebnikom: 250 kapsul
- 28, 50, 56 ali 112 kapsul v prosojnem pretisnem omotu iz PVC/Alu.
- 50 x 1 kapsula v pretisnem omotu iz PVC/Alu, perforiranem za enkratne odmerke.

Na tržišču morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17/04/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

TEVA Santé
Rue Bellocier, 89100
Sens
Francija

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

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept (glejte Dodatek I: povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

PSURi

Načrt oddajanja PSUR-ov mora biti usklajen z načrtom oddajanja PSUR-ov za referenčno zdravilo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla - Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 1,5 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pretisni omoti
28 trdih kapsul
50 x 1 trda kapsula
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

Steklenice
250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**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

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rivastigmine Teva 1,5 mg

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

Pretisni omot - Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Vsebnik s tabletami – samolepilna papirna oznaka – Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 1,5 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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
--

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla - Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 3 mg rivastigmina.

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

Pretisni omoti
28 trdih kapsul
50 x 1 trda kapsula
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

Steklenice
250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rivastigmine Teva 3 mg

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

Pretisni omot - Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

5. DRUGI PODATKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Vsebnik s tabletami – samolepilna papirna oznaka – Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 3 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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
--

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla - Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 4,5 mg rivastigmina.

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

Pretisni omoti
28 trdih kapsul
50 x 1 trda kapsula
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

Steklenice
250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**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

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rivastigmine Teva 4,5 mg

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

Pretisni omot - Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Vsebnik s tabletami – samolepilna papirna oznaka – Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 4,5 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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
--

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla - Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule****1. IME ZDRAVILA**

Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 6 mg rivastigmina.

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

Pretisni omoti
28 trdih kapsul
50 x 1 trda kapsula
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

Steklenice
250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rivastigmine Teva 6 mg

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

Pretisni omot - Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Vsebnik s tabletami – samolepilna papirna oznaka – Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminhidrogentartrat, kar ustreza 6 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Kapsule je treba pogoltniti cele, brez drobljenja ali odpiranja.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

ŠS

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule

Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule

Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule

Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule

rivastigmin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Rivastigmine Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivastigmine Teva
3. Kako jemati zdravilo Rivastigmine Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivastigmine Teva
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO RIVASTIGMINE TEVA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilna učinkovina v zdravilu Rivastigmine Teva je rivastigmin

Rivastigmin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze.

Zdravilo Rivastigmine Teva se uporablja za zdravljenje spominskih motenj pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo. Uporablja se tudi za zdravljenje demence pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO RIVASTIGMINE TEVA

NE vzemite zdravila Rivastigmine Teva

- če ste alergični (preobčutljivi) na rivastigmin (zdravilno učinkovino v zdravilu Rivastigmine Teva) ali katero koli sestavino zdravila Rivastigmin Teva, ki je navedena v poglavju 6 tega navodila za uporabo.
- Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne jemljite zdravila Rivastigmine Teva.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Rivastigmine Teva

- če imate ali ste kadarkoli imeli nereden srčni utrip,
- če imate ali ste kadarkoli imeli aktivno razjedo na želodcu,
- če imate ali ste kadarkoli imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali ste kadarkoli imeli epileptične napade,
- če imate ali ste kadarkoli imeli astmo ali hudo bolezen dihal,
- če imate ali ste kadarkoli imeli okvarjeno delovanje ledvic,
- če imate ali ste kadarkoli imeli okvarjeno 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 karkoli od navedenega velja za vas, vas bo morda moral zdravnik med jemanjem zdravila spremljati bolj pozorno.

Če zdravila Rivastigmine Teva niste jemali že nekaj dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Uporaba zdravila Rivastigmine Teva pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni priporočena.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila Rivastigmine Teva se ne sme jemati sočasno z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke kot zdravilo Rivastigmine Teva. Zdravilo Rivastigmine Teva lahko vpliva na delovanje antiholinergičnih zdravil (zdravil, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev ali spazmov, za zdravljenje Parkinsonove bolezni ali za preprečevanje potovalne bolezni).

Če vam morajo med jemanjem zdravila Rivastigmine Teva opraviti kirurški poseg, povejte zdravniku, preden vam dajo kakršenkoli anestetik, ker lahko zdravilo Rivastigmine Teva okrepi učinke nekaterih mišičnih relaksantov med anestezijo.

Nosečnost in dojenje

Če zanosite v času zdravljenja, obvestite svojega zdravnika. V nosečnosti se je priporočljivo izogibati uporabi zdravila Rivastigmine Teva, razen če je nujno potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Rivastigmine Teva ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje. Zdravilo Rivastigmine Teva lahko povzroči omotico in zaspanost, predvsem ob začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka. Če ste omotični ali zaspani, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO RIVASTIGMINE TEVA

Pri jemanju zdravila Rivastigmine Teva vedno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Rivastigmine Teva 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 6,0 mg dvakrat na dan.

Zdravnik bo redno preverjal, ali vam zdravilo koristi. V času jemanja tega zdravila bo zdravnik spremljal tudi vašo telesno maso.

Če zdravila Rivastigmine Teva niste jemali že nekaj dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Kako jemati to zdravilo

- Povejte svojemu negovalcu, da jemljete zdravilo Rivastigmine Teva.
- Da vam bo zdravilo pomagalo, ga morate jemati vsak dan.
- Zdravilo Rivastigmine Teva 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 Rivastigmine Teva, kot bi smeli

Če nehote vzamete več zdravila Rivastigmine Teva, kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Rivastigmine Teva, 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 Rivastigmine Teva

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

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

Neželeni učinki bodo morda pogostejši ob začetku zdravljenja in ob zviševanju odmerka. Običajno neželeni učinki počasi izzvenijo, ko se telo zdravila navadi.

Pogostnosti so opredeljene, kot sledi:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 bolniku od 10 bolnikov)

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

redki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov)

zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov)

neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Zelo pogosti

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

Pogosti

- tesnoba
- potenje
- glavobol
- zgaga
- hujšanje
- bolečine v trebuhu
- občutek nemira
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- splošno slabo počutje
- tresenje ali občutek zmedenosti

Občasni

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

Redki

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

Zelo redki

- visok krvni tlak
- okužbe sečil
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- motnje srčnega ritma, kot sta prepočasen ali prehitel 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

Pogostnost neznana

- 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

Bolniki z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo

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

Zelo pogosti

- tresenje

Pogosti

- tesnoba
- občutek nemira
- počasen 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

Občasni

- nepravilen srčni utrip in motnje koordinacije gibov

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi transdermalnih obližev in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi trdih kapsul:

Pogosti

- zvišana telesna temperatura
- huda zmedenost

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

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA RIVASTIGMINE TEVA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Rivastigmine Teva ne smete uporabljati po izteku roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravil ne smete odstraniti v odpadne vode ali gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Rivastigmine Teva

Zdravilna učinkovina je rivastigmin.

Zdravilo Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule vsebuje 1,5 mg rivastigmina v obliki rivastigminhidrogentartrata.

Zdravilo Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule vsebuje 3 mg rivastigmina v obliki rivastigminhidrogentartrata.

Zdravilo Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule vsebuje 4,5 mg rivastigmina v obliki rivastigminhidrogentartrata.

Zdravilo Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule vsebuje 6 mg rivastigmina v obliki rivastigminhidrogentartrata.

Pomožne snovi so:

vsebina kapsule - mikrokristalna celuloza, hipromeloza, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Ovoj kapsule - titanov dioksid (E171), želatina in črnilo za tisk Black S-1-17822/S-1-17823 (glazura iz šelaka – 45 % v etanolu, ki vsebuje črni železov oksid, N-butilni alkohol, izopropilni alkohol, propilenglikol in amonijev hidroksid). Zdravila Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg in 6 mg trde kapsule vsebujejo tudi rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Rivastigmine Teva in vsebina pakiranja

Trda kapsula

- Rivastigmine Teva 1,5 mg trde kapsule: bela kapa z natisnjenim napisom »R« in belo telo z natisnjenim napisom »1.5«.
- Rivastigmine Teva 3 mg trde kapsule: kapa svetlo rjave barve z natisnjenim napisom »R« in telo svetlo rjave barve z natisnjenim napisom »3«.
- Rivastigmine Teva 4,5 mg trde kapsule: kapa oranžne barve z natisnjenim napisom »R« in telo oranžne barve z natisnjenim napisom »4,5«.
- Rivastigmine Teva 6 mg trde kapsule: kapa oranžne barve z natisnjenim napisom »R« in telo svetlo rjave barve z natisnjenim napisom »6«.

Zdravilo Rivastigmine Teva trde kapsule je na voljo v pretisnih omotih po 28, 56 in 112 kapsul, perforiranem pretisnem omotu s 50 x 1 kapsulo ter v steklenicah po 250 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Ali:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Velika Britanija

Ali:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Ali:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Češka

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Teva Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH

Tel: (49) 0731 40208

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U

Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé

Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited

Sími: +(44) 1323 501 111

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd

Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1323 501 111

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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