PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg tvrdé tobolky
Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg tvrdé tobolky
Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg tvrdé tobolky
Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje Rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá 1,5 mg Rivastigminu.
Jedna tobolka obsahuje Rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá 3 mg Rivastigminu.
Jedna tobolka obsahuje Rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá 4,5 mg Rivastigminu.
Jedna tobolka obsahuje Rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá 6 mg Rivastigminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bělavý až nažloutlý prášek v tobolce se žlutou vrchní i spodní částí, s červeným potiskem „RIV 1,5 mg“ na spodní části.

Bělavý až nažloutlý prášek v tobolce s oranžovou vrchní i spodní částí, s červeným potiskem „RIV 3 mg“ na spodní části.

Bělavý až nažloutlý prášek v tobolce s červenou vrchní i spodní částí, s bílým potiskem „RIV 4,5 mg“ na spodní části.

Bělavý až nažloutlý prášek v tobolce s červenou vrchní a oranžovou spodní částí, s červeným potiskem „RIV 6 mg“ na spodní části.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.
Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba Rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatel(ka), který(á) bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Dávkování
Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Tobolky se polykají celé.

Úvodní dávka
1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky
Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) snížení tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, denní dávku je třeba dočasně snížit na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo léčbu přerušit.

Udržovací dávka
Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos Rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by být také zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na Rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby
Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Poškození ledvin a jater
U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít v závislosti na dávce větší výskyt nežádoucích účinků.U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny, ale tobolky Rivastigminu mohou být u této populace pacientů používány za předpokladu provádění pečlivého monitorování (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Neexistuje žádné relevantní použití Rivastigmínu u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy choroby.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku Rivastigmine 1 A Pharma, jiné deriváty karbamátu nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1

Předchozí reakce v místě aplikace rivastigminu transdermálních náplastí připomínající alergickou kontaktní dermatitidu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

Při podání revastigminu ve formě náplastí se v místě aplikace na kůži mohou objevit reakce obvykle s mírnou až středně závažnou intenzitou. Tyto reakce samy o sobě nejsou indikací zvýšené citlivosti. Užívání rivastigminu ve formě náplastí však může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Pokud se reakce v místě aplikace rozšíří do okolí náplasti, pokud se objevuje intenzivnější lokální reakce (např. zvyšující se zarudnutí, otok, pupínky, puchýřky) a pokud se symptomy výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti, jedná se zřejmě o projevy alergické kontaktní dermatitidy. V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplastí a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplastí nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k alergické dermatitidě (diseminované) po podání Rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti a pečovatelé by měli být v souladu s tímto poučením.

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba Rivastigminem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně Rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou Rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek Rivastigminu.

Při užívání Rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes; například u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmii, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu anebo torsade de pointes (viz bod 4.5 a 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Pacientům s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem a pacientům s predispozicí k těmto stavům je třeba při léčbě Rivastigminem věnovat zvýšenou pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo exacerbovat obstrukci močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů s predispozicí k těmto nemocem se proto doporučuje opatrnost.

Použití Rivastigminu u pacientů s těžkou demencí při Alzheimerově chorobě nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí vyvolané věkem) nebylo sledováno, a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika i Rivastigmin může zhoršit nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání Rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7 % u skupiny s Rivastigminem vs 0 % s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny
Pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). Dávkování s titrací musí být pečlivě sledováno v závislosti na individuální snášenlivosti. U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Rivastigmin je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jako inhibitor cholinesterázy může Rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Při výběru anestetik je třeba postupovat obezřetně. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné přerušení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům a možným nežádoucím účinkům by Rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami. Rivastigmin také může ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků (např. oxybutynin, tolterodin).

Nežádoucí účinky vedoucí k bradykardii (jejímž důsledkem může být synkopa) byly hlášeny při kombinovaném použití různých beta-blokátorů (včetně atenololu) a Rivastigminu. Předpokládá se, že kardiovaskulární beta-blokátory jsou spojeny s nejvyšším rizikem, existují však také hlášení u pacientů užívajících jiné beta-blokátory. Proto je třeba dbát opatrnosti při kombinování Rivastigminu s beta-blokátory a také s jinými látkami způsobujícími bradykardii (např. antiarytmika třídy III, antagonisté kalciových kanálů, digitalisové glykosidy, pilokarpin).

Protože bradykardie je rizikovým faktorem pro vznik arytmie torsades de pointes, při použití kombinace Rivastigminu s léčivými přípravky, které mohou vyvolat arytmii torsades de pointes, jako jsou antipsychotika, např. některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin podávaný i.v., halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin a moxifloxacin, je nutno pacienta pečlivě sledovat a někdy je nezbytné také klinické monitorování (EKG).

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi Rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času vyvolané warfarinem není podáním Rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a Rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli Rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, metabolické interakce s jinými léčivými přípravky se podle způsobu metabolismu Rivastigminu jeví jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
U březích zvířat Rivastigmin a/nebo metabolity přecházejí přes placentu. Není známo, zda se tak děje i u lidí. Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení
U zvířat se Rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se Rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající Rivastigmin neměly kojit.

Fertilita
U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky Rivastigminu na fertilitu ani reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Účinky Rivastigminu na lidskou fertilitu nejsou známy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může vést k postupnému zhoršování schopnosti řídit motorová vozidla a ke snížení schopnosti obsluhovat stroje. Kromě toho může Rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem toho může mít Rivastigmin malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících Rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti
Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky (ADR) jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38 %) a zvracení (23 %), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější na gastrointestinální nežádoucí účinky a úbytek tělesné hmotnosti než muži.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Nežádoucí účinky v Tabulce 1 a Tabulce 2 jsou seřazeny do tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a podle frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených Rivastigminem.

Tabulka 1

Infekční a parazitární onemocnění	
Velmi vzácné	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie
Časté	Snížená chuť k jídlu
Není známo	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Neklid
Časté	Zmatenost
Časté	Úzkost
Časté	Zlé sny
Méně časté	Nespavost
Méně časté	Deprese
Velmi vzácné	Halucinace
Není známo	Agresivita, neklid
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Závratě
Časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost
Časté	Třes
Méně časté	Synkopa
Vzácné	Epileptické záchvaty
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
Srdeční poruchy	
Vzácné	Angina pectoris
Velmi vzácné	Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie)
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Velmi vzácné	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Velmi časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Vzácné	Žaludeční a duodenální vředy
Velmi vzácné	Gastrointestinální krvácení
Velmi vzácné	Pankreatitida
Není známo	Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Zvýšení jaterních testů
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkoží	
Časté	Hyperhydróza
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Svědění, alergická dermatitida (diseminovaná)
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Časté	Únava a astenie
Časté	Malátnost
Méně časté	Pády

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	
Časté	Snížení tělesné hmotnosti

Následující další nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s Rivastigminem 1 A Pharma transdermálními náplastmi: delirium, horečka, snížená chuť k jídlu, močová inkontinence (časté), psychomotorická hyperaktivita (méně časté), zarudnutí kůže, kopřivka, puchýřky, alergická dermatitida (není známo).

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studiích u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni Rivastigminem ve formě tobolek.

Tabulka 2

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Časté	Halucinace, vizuální
Časté	Deprese
Není známo	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes
Časté	Závratě
Časté	Ospalost
Časté	Bolest hlavy
Časté	Parkinsonova choroba (zhoršení)
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze
Časté	Hypokineze
Časté	Rigidita ozubeného kola
Méně časté	Dystonie
Srdeční poruchy	
Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze
Méně časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Časté	Zvýšené vylučování slin
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkoží	
Časté	Hyperhydróza
Není známo	Alergická dermatitida (diseminovaná)
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Velmi časté	Pády

Časté	Únava a astenie
Časté	Poruchy chůze
Časté	Parkinsonská chůze

Následující další nežádoucí účinek byl pozorován ve studii u pacientů s demencí u Parkinsonovy choroby léčených transdermálními náplastmi Rivastigmine: neklid (časté).

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24týdenní klinické studie s Rivastigminem, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou odrážet zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

Tabulka 3

Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou	**Rivastigmin n (%)**	**Placebo n (%)**
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s předem stanovenými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Příznaky
Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a u téměř všech dotyčných pacientů léčba Rivastigminem pokračovala 24 hodin po předávkování.

Byla hlášena cholinergní toxicita s muskarinovými symptomy, které jsou pozorovány při mírné otravě, jako jsou mióza, návaly horka, poruchy trávení včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu, bradykardie, bronchospasmus a zvýšená bronchiální sekrece, nadměrné pocení, mimovolné močení a/nebo defekace, slzení, hypotenze a zvýšená tvorba slin.

V závažnějších případech mohou nikotinové účinky vytvářet svalovou slabost, fascikulace, křeče a respirační zástavu s možnými fatálními důsledky.

Po uvedení na trh se vyskytly případy závratě, tremoru, bolesti hlavy, somnolence, stavu zmatenosti, hypertenze, halucinací a malátnosti.

Léčba
Jelikož plazmatický poločas Rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka Rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením je třeba zvážit podání antiemetik. Další nežádoucí účinky je třeba léčit symptomaticky podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na cílový enzym za vzniku komplexu, který dočasně inaktivuje tento enzym. U zdravých mladých mužů se během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg Rivastigminu snižuje aktivita acetylcholinesterázy (AchE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se vrátí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku vyvolaná Rivastigminem závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených Rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy demence
Účinnost Rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících nástrojů pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (Progressive Deterioration Scale, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, příjem potravy, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre ve výši 10–24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem dle ADAS-Cog, zlepšení dle CIBIC-Plus, nebo nejméně 10% zlepšení dle PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické

odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení v ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná skutečná denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6–12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

Tabulka 4

	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit (intent to treat)		**Započítané poslední pozorování**	
Měřítko odpovědi	**Rivastigmin 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmin 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10 %	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost Rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii a v její 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je znázorněno v tabulce 5: měření rozpoznávání ADAS-Cog a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabulka 5

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	**ADAS-Cog Rivastigmin**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmin**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + RDO populace	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl	2,88[1]		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001[1]		0,007[2]	
ITT - LOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl	3,54[1]		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

[1] Podle ANCOVA s léčbou a zemí coby faktory a s výchozí hodnotou ADAS-Cog coby kovariátem. Pozitivní změna signalizuje zlepšení.

[2] Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

Tabulka 6

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	**ADAS-Cog Rivastigmin**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Rivastigmin**	**ADAS-Cog Placebo**
	Pacienti s vizuálními halucinacemi		**Pacienti bez vizuálních halucinací**	
ITT + RDO populace	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Upravený léčebný rozdíl	4,27[1]		2,09[1]	
p-hodnota versus placebo	0,002[1]		0,015[1]	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		**Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)**	
ITT + RDO population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-0,2 ± 7,5
Upravený léčebný rozdíl	4,73[1]		2,14[1]	
p-hodnota versus placebo	0,002[1]		0,010[1]	

[1] Podle ANCOVA s léčbou a zemí coby faktory a s výchozí hodnotou ADAS-Cog coby kovariátem. Pozitivní změna signalizuje zlepšení.
ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s Rivastigminem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Alzheimerovy demence a v léčbě demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce Rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36 13 %. Podání Rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci (t_{max}) o 90 minut a snižuje C_{max} a zvyšuje AUC přibližně o 30 %.

Distribuce
Vazba Rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40 %. Snadno prochází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Biotransformace
Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolýzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10 %).

Na základě studií *in vitro* se neočekávají žádné farmakokinetické interakce s léčivými přípravky metabolizovanými izoenzymy následujících cytochromů: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 a CYP2B6. Na základě důkazů ze studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu Rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance Rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace
Nezměněný Rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní dráhu eliminace. Po podání ^{14}C-Rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90 %) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci Rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Farmakokinetická analýza populací prokázala, že užívání nikotinu zvyšuje orální clearanci Rivastigminu o 23 % u pacientů s Alzheimerovou chorobou (n=75 kuřáků a 549 nekuřáků) po podávání perorálních tobolek Rivastigminu v dávkách do 12 mg/den.

Starší populace
Ačkoli je biologická dostupnost Rivastigminu u starších pacientů vyšší než u mladých zdravých dobrovolníků, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Porucha funkce jater
Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater hodnota C_{max} Rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a hodnota AUC Rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin
Hodnoty C_{max} a AUC Rivastigminu byly u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin však nedošlo ke změnám hodnot C_{max} a AUC Rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Toxicita na cílové orgány nebyla pozorována. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil Rivastigmin mutagenně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní. Hlavní metabolit NAP226-90 také neprokázal genotoxický potenciál.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice Rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Po přepočtu na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice Rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje Rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl u Rivastigminu prokázán teratogenní účinek. Ve studiích s perorálním podáním se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky Rivastigminu na fertilitu nebo reprodukční schopnost u rodičovské generace nebo u potomstva.

Ve studiích zaměřených na králíky byl zjištěn potenciál Rivastigminu k mírnému podráždění očí/sliznice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg tvrdé tobolky:

Obal tobolky:
- Želatina
- Oxid titaničitý (E171)
- Žlutý oxid železitý (E172)

Obsah tobolky:
- Mikrokrystalická celulosa
- Magnesium stearát
- Hypromelosa
- Oxid křemičitý, koloidní bezvodý

Tisková barva:
- Šelak
- Červený oxid železitý (E172)

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg a 6 mg tvrdé tobolky:

Obal tobolky:
- Želatina
- Oxid titaničitý (E171)
- Žlutý oxid železitý (E172)
- Červený oxid železitý (E172)

Obsah tobolky:
- Mikrokrystalická celulosa
- Magnesium stearát
- Hypromelosa
- Oxid křemičitý, koloidní bezvodý

Tisková barva:
- Šelak
- Červený oxid železitý (E172)

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg tvrdé tobolky:

Obal tobolky:
- Želatina
- Oxid titaničitý (E171)
- Žlutý oxid železitý (E172)
- Červený oxid železitý (E172)

Obsah tobolky:
- Mikrokrystalická celulosa
- Magnesium stearát
- Hypromelosa
- Oxid křemičitý, koloidní bezvodý

Tisková barva:
- Šelak
- Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Blistr - průhledná PVC nosná část s modrou krycí fólií, obsahující 14 tobolek. Každá krabička obsahuje 2, 4 nebo 8 blistrů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg tvrdé tobolky:
EU/1/09/585/001
EU/1/09/585/002
EU/1/09/585/003
EU/1/09/585/004

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg tvrdé tobolky:
EU/1/09/585/005
EU/1/09/585/006
EU/1/09/585/007
EU/1/09/585/008

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg tvrdé tobolky:
EU/1/09/585/009
EU/1/09/585/010
EU/1/09/585/011
EU/1/09/585/012

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg tvrdé tobolky:
EU/1/09/585/013
EU/1/09/585/014
EU/1/09/585/015
EU/1/09/585/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:11/12/2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19/08/2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu/.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje Rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá 2 mg Rivastigminu.

Pomocná látka se známým účinkem
Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg benzoátu sodného v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.
Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba Rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatel(ka), který(á) bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Dávkování
Rivastigmin perorální roztok by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Předepsané množství perorálního roztoku se odtáhne z nádobky přiloženou dávkovací stříkačkou pro ústní aplikaci. Rivastigmin perorální roztok by měl být aplikován přímo ze stříkačky do úst. Rivastigmin perorální roztok a Rivastigmin tobolky mohou být vzájemně ve stejné dávce zaměněny.

Úvodní dávka
1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky
Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) snížení tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, denní dávku je třeba dočasně snížit na předchozí

dobře tolerovanou dávku nebo léčbu přerušit.

Udržovací dávka
Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos Rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by být také zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na Rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby
Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Poškození ledvin a jater
U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít v závislosti na dávce větší výskyt nežádoucích účinků.

U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny, ale Rivastigmin perorální roztok může být u této populace pacientů používán za předpokladu provádění pečlivého monitorování (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití Rivastigminu u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy choroby.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku Rivastigmine, jiné deriváty karbamátu nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace rivastigminu transdermálních náplastí připomínající alergickou kontaktní dermatitidu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

Při podání revastigminu ve formě náplastí se v místě aplikace na kůži mohou objevit reakce obvykle s mírnou až středně závažnou intenzitou. Tyto reakce samy o sobě nejsou indikací zvýšené citlivosti. Užívání rivastigminu ve formě náplastí však může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Pokud se reakce v místě aplikace rozšíří do okolí náplasti, pokud se objevuje intenzivnější lokální reakce (např. zvyšující se zarudnutí, otok, pupínky, puchýřky) a pokud se symptomy výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti, jedná se zřejmě o projevy alergické kontaktní dermatitidy. V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplastí a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplastí nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k alergické dermatitidě (diseminované) po podání Rivastigminu 1 A Pharma bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti a pečovatelé by měli být v souladu s tímto poučením.

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba Rivastigminem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně Rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou Rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek Rivastigminu.

Při užívání Rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes; například u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmii, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu anebo torsade de pointes (viz bod 4.5 a 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Pacientům s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem a pacientům s predispozicí k těmto stavům je třeba při léčbě Rivastigminem věnovat zvýšenou pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo exacerbovat obstrukci močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů s predispozicí k těmto nemocem se proto doporučuje opatrnost.

Jednou z pomocných látek přípravku Rivastigmine 1 A Pharma perorální roztok je benzoát sodný. Kyselina benzoová mírně dráždí kůži, oči a sliznice.

Použití Rivastigminu u pacientů s těžkou demencí při Alzheimerově chorobě nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí vyvolané věkem) nebylo sledováno, a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika i Rivastigmin může zhoršit nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání Rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7 % u skupiny s Rivastigminem vs 0 % s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny
Pacienti s klinicky signifikantním zhoršením funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). Dávkování s titrací musí být pečlivě sledováno v závislosti na individuální snášenlivosti. U pacientů s vážným poškozením jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Rivastigmine je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

Rivastigmine 1 A Pharma obsahuje benzoát a sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg benzoátu sodného v jednom ml perorálního roztoku.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml perorálního roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jako inhibitor cholinesterázy může Rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Při výběru anestetik je třeba postupovat obezřetně. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné přerušení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům a možným nežádoucím účinkům by Rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami. Rivastigmin také může ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků (např. oxybutynin, tolterodin).

Nežádoucí účinky vedoucí k bradykardii (jejímž důsledkem může být synkopa) byly hlášeny při kombinovaném použití různých beta-blokátorů (včetně atenololu) a Rivastigminu. Předpokládá se, že kardiovaskulární beta-blokátory jsou spojeny s nejvyšším rizikem, existují však také hlášení u pacientů užívajících jiné beta-blokátory. Proto je třeba dbát opatrnosti při kombinování Rivastigminu s beta-blokátory a také s jinými látkami způsobujícími bradykardii (např. antiarytmika třídy III, antagonisté kalciových kanálů, digitalisové glykosidy, pilokarpin).

Protože bradykardie je rizikovým faktorem pro vznik arytmie torsades de pointes, při použití kombinace Rivastigminu s léčivými přípravky, které mohou vyvolat arytmii torsades de pointes, jako jsou antipsychotika, např. některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin podávaný i.v., halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin a moxifloxacin, je nutno pacienta pečlivě sledovat a někdy je nezbytné také klinické monitorování (EKG).

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi Rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času vyvolané warfarinem není podáním Rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a Rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli Rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, metabolické interakce s jinými léčivými přípravky se podle způsobu metabolismu Rivastigminu jeví jako nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
U březích zvířat Rivastigmin a/nebo metabolity přecházejí přes placentu. Není známo, zda se tak děje i u lidí. Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení
U zvířat se Rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se Rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající Rivastigmin neměly kojit.

Fertilita
U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky Rivastigminu na fertilitu ani reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Účinky Rivastigminu na lidskou fertilitu nejsou známy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může vést k postupnému zhoršování schopnosti řídit motorová vozidla a ke snížení schopnosti obsluhovat stroje. Kromě toho může Rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem toho může mít Rivastigmin malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících Rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti
Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky (ADR) jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38 %) a zvracení (23 %), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější na gastrointestinální nežádoucí účinky a úbytek tělesné hmotnosti než muži.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Nežádoucí účinky v Tabulce 1 a Tabulce 2 jsou seřazeny do tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a podle frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány následně: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených Rivastigminem.

Tabulka 1

Infekční a parazitární onemocnění	
Velmi vzácné	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie
Časté	Snížená chuť k jídlu
Není známo	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Neklid
Časté	Zmatenost
Časté	Úzkost
Časté	Zlé sny
Méně časté	Nespavost
Méně časté	Deprese
Velmi vzácné	Halucinace
Není známo	Agresivita, neklid
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Závratě
Časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost
Časté	Třes
Méně časté	Synkopa
Vzácné	Epileptické záchvaty
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
Srdeční poruchy	
Vzácné	Angina pectoris
Velmi vzácné	Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie)
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Velmi vzácné	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Velmi časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Vzácné	Žaludeční a duodenální vředy
Velmi vzácné	Gastrointestinální krvácení
Velmi vzácné	Pankreatitida
Není známo	Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Zvýšení jaterních testů
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkoží	
Časté	Hyperhydróza
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Svědění, alergická dermatitida (diseminovaná)
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Časté	Únava a astenie
Časté	Malátnost
Méně časté	Pády

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	
Časté	Snížení tělesné hmotnosti

Následující další nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s Rivastigminem transdermálními náplastmi: delirium, horečka, snížená chuť k jídlu, močová inkontinence (časté), psychomotorická hyperaktivita (méně časté), zarudnutí kůže, kopřivka, puchýřky, alergická dermatitida (není známo).

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studiích u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni Rivastigminem ve formě tobolek..

Tabulka 2

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Časté	Halucinace, vizuální
Časté	Deprese
Není známo	Agresivita
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes
Časté	Závratě
Časté	Ospalost
Časté	Bolest hlavy
Časté	Parkinsonova choroba (zhoršení)
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze
Časté	Hypokineze
Časté	Rigidita ozubeného kola
Méně časté	Dystonie
Srdeční poruchy	
Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze
Méně časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Časté	Zvýšené vylučování slin
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkoží	
Časté	Hyperhydróza
Není známo	Alergická dermatitida (diseminovaná)

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Velmi časté	Pády
Časté	Únava a astenie
Časté	Poruchy chůze
Časté	Parkinsonská chůze

Následující další nežádoucí účinek byl pozorován ve studii u pacientů s demencí u Parkinsonovy choroby léčených transdermálními náplastmi Rivastigmine: neklid (časté).

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24týdenní klinické studie s Rivastigminem u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou odrážet zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

Tabulka 3

Předem stanovené nežádoucí účinky, které mohou odrážet zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou	**Rivastigmin n (%)**	**Placebo n (%)**
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s předem stanovenými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinkyprostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Příznaky
Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a u téměř všech dotyčných pacientů léčba Rivastigminem pokračovala 24 hodin po předávkování.

Byla hlášena cholinergní toxicita s muskarinovými symptomy, které jsou pozorovány při mírné otravě, jako jsou mióza, návaly horka, poruchy trávení včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu, bradykardie, bronchospasmus a zvýšená bronchiální sekrece, nadměrné pocení, mimovolné močení a/nebo defekace, slzení, hypotenze a zvýšená tvorba slin.

V závažnějších případech mohou nikotinové účinky vytvářet svalovou slabost, fascikulace, křeče a respirační zástavu s možnými fatálními důsledky.

Po uvedení na trh se vyskytly případy závratě, tremoru, bolesti hlavy, somnolence, stavu zmatenosti, hypertenze, halucinací a malátnosti.

Léčba
Jelikož plazmatický poločas Rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka Rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením je třeba zvážit podání antiemetik. Další nežádoucí účinky je třeba léčit symptomaticky podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na cílový enzym za vzniku komplexu, který dočasně inaktivuje tento enzym. U zdravých mladých mužů se během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg Rivastigminu snižuje aktivita acetylcholinesterázy (AchE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40 %. Aktivita enzymu se vrátí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku vyvolaná Rivastigminem závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených Rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy demence
Účinnost Rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících nástrojů pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (Progressive Deterioration Scale, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, přijem potravy, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre ve výši 10–24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem dle ADAS-Cog, zlepšení dle CIBIC-Plus, nebo nejméně 10%

zlepšení dle PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení v ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná skutečná denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6–12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

Tabulka 4

	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit (intent to treat)		**Započítané poslední pozorování**	
Měřítko odpovědi	**Rivastigmin 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmin 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10 %	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost Rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii a v její 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je znázorněno v tabulce 5: měření rozpoznávání ADAS-Cog, a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabulka 5

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	**ADAS-Cog Rivastigmin**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmin**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + RDO populace	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl	2,88[1]		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001[1]		0,007[2]	
ITT - LOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl	3,54[1]		n/a	
p-hodnota versus placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

[1] Podle ANCOVA s léčbou a zemí coby faktory a s výchozí hodnotou ADAS-Cog coby kovariátem. Pozitivní změna signalizuje zlepšení.

[2] Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

Tabulka 6

Demence spojená s Parkinsonovou chorobou	**ADAS-Cog Rivastigmin**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Rivastigmin**	**ADAS-Cog Placebo**
	Pacienti s vizuálními halucinacemi		**Pacienti bez vizuálních halucinací**	
ITT + RDO populace	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Upravený léčebný rozdíl	4,27[1]		2,09[1]	
p-hodnota versus placebo	0,002[1]		0,015[1]	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		**Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)**	
ITT + RDO population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-0,2 ± 7,5
Upravený léčebný rozdíl	4,73[1]		2,14[1]	
p-hodnota versus placebo	0,002[1]		0,010[1]	

[1] Podle ANCOVA s léčbou a zemí coby faktory a s výchozí hodnotou ADAS-Cog coby kovariátem. Pozitivní změna signalizuje zlepšení.
ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s Rivastigminem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Alzheimerovy demence a v léčbě demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce léku s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36 %±13 %. Podání perorálního roztoku s jídlem zpomaluje absorpci (t_{max}) o 74 minut a snižuje C_{max} o 43 % a zvyšuje AUC přibližně o 9 %.

Distribuce
Vazba Rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40 %. Snadno prochází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Biotransformace
Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolýzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10 %).

Na základě studií *in vitro* se neočekávají žádné farmakokinetické interakce s léčivými přípravky metabolizovanými izoenzymy následujících cytochromů: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 a CYP2B6. Na základě důkazů ze studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu Rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance Rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace
Nezměněný Rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní dráhu eliminace. Po podání ^{14}C-Rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90 %) během 24 hodin. Méně než 1 % podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci Rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Farmakokinetická analýza populací prokázala, že užívání nikotinu zvyšuje orální clearanci Rivastigminu o 23 % u pacientů s Alzheimerovou chorobou (n=75 kuřáků a 549 nekuřáků) po podávání perorálních tobolek Rivastigminu v dávkách do 12 mg/den.

Starší populace
Ačkoli je biologická dostupnost Rivastigminu u starších pacientů vyšší než u mladých zdravých dobrovolníků, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Porucha funkce jater
Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater hodnota C_{max} Rivastigminu přibližně o 60 % vyšší a hodnota AUC Rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin
Hodnoty C_{max} a AUC Rivastigminu byly u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin však nedošlo ke změnám hodnot C_{max} a AUC Rivastigminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Toxicita na cílové orgány nebyla pozorována. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil Rivastigmin mutagenně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10^4krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní. Hlavní metabolit NAP226-90 také neprokázal genotoxický potenciál.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice Rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Po přepočtu na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice Rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje Rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl u Rivastigminu prokázán teratogenní účinek. Ve studiích s perorálním podáním se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky Rivastigminu na fertilitu nebo reprodukční schopnost u rodičovské generace nebo u potomstva.

Ve studiích zaměřených na králíky byl zjištěn potenciál Rivastigminu k mírnému podráždění očí/sliznice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Natrium-benzoát
- Kyselina citronová
- Citronan sodný
- Chinolinová žluť (E104)
- Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rivastigmine 1 A Pharma perorální roztok by měl být spotřebován do 1 měsíce po otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte ve vzpřímené pozici.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla III. typu s bezpečnostním uzávěrem odolným proti otevření dětmi, se zanořenou trubičkou a vyrovnávací zátkou. Lahvičky o objemu 50 ml nebo 120 ml. K perorálnímu roztoku je přibalena ústní dávkovací stříkačka v plastovém pouzdru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předepsané množství perorálního roztoku se z lahvičky odebere pomocí přiložené dávkovací stříkačky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/585/017
EU/1/09/585/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:11/12/2009
Datumposledního prodloužení registrace: 19/08/2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu/.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Tvrdé želatinové tobolky
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Německo

Perorální roztok
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Léčivý přípravek na lékařský předpis s omezením je vyhrazen pro použití v určité specializované oblasti (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je uvedeno v modulu 1.8.1. žádosti o registraci, před tím, než bude přípravek uveden na trh a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)
Cyklus předkládání PSUR pro přípravek Rivastigmine 1 A Pharma je v souladu s referenčním přípravkem Exelon, dokud nebude uvedeno jinak.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v Modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se termíny pro předložení PSUR a aktualizovaného plánu řízení rizik shodují, lze je předložit současně.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 1,5 mg rivastigminu (jako rivastigmini hydrogenotartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otevíraly. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/585/001
EU/1/09/585/002
EU/1/09/585/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 3 mg rivastigminu (jako rivastigmini hydrogenotartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otevíraly. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/585/005
EU/1/09/585/006
EU/1/09/585/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 4,5 mg rivastigminu (jako rivastigmini hydrogenotartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otevíraly. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/585/009
EU/1/09/585/010
EU/1/09/585/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 6 mg rivastigminu (jako rivastigmini hydrogenotartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otevíraly. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/585/013
EU/1/09/585/014
EU/1/09/585/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ALU/PVC BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg tvrdé tobolky

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA PRO SKLENĚNOU LAHVIČKU
ŠTÍTEK PRO SKLENĚNOU LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml perorální roztok

rivastigminum (jako rivastigmini hydrogenotartras)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 2 mg rivastigminu (jako rivastigmini hydrogenotartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E 211). Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 ml perorální roztok
120 ml perorální roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po otevření: 1 měsíc

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.
Uchovávejte ve vzpřímené pozici.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/585/017
EU/1/09/585/018

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pouze pro krabičku:
Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Pouze pro krabičku:

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Pouze pro krabičku:

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg tvrdé tobolky
Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg tvrdé tobolky
Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg tvrdé tobolky
Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg tvrdé tobolky
rivastigminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Rivastigmine 1 A Pharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivastigmine 1 A Pharma užívat
3. Jak se Rivastigmine 1 A Pharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rivastigmine 1 A Pharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Rivastigmine 1 A Pharma a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Rivastigmine 1 A Pharma je rivastigminum.

Rivastigmine 1 A Pharma patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí či demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí dochází v mozku k odumírání některých nervových buněk, což vede k nízkým hladinám neurotransmiteru acetylcholinu (látka, jež umožňuje nervovým buňkám spolu komunikovat). Rivastigmine funguje na bázi blokování enzymů, které rozkládají acetylcholin: acetylcholinesteráza a butyrylcholinesteráza. Blokováním těchto enzymů Rivastigmine 1 A Pharma umožňuje zvýšit hladiny acetylcholinu v mozku, čímž napomáhá redukovat příznaky Alzheimerovy nemoci a demence spojené s Parkinsonovou nemocí.

Rivastigmine 1 A Pharma se používá k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně závažnou Alzheimerovou demencí, progresivní poruchou mozku, která postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování. Tobolky a perorální roztok lze též použít k léčbě demence u dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivastigmine 1 A Pharma užívat

Neužívejte Rivastigmine 1 A Pharma
- jestliže jste alergický(á) na rivastigminum (léčivou látku obsaženou v přípravku 1 A Pharma) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás vyskytla předchozí kožní reakce naznačující výskyt alergické kontaktní dermatitidy na Rivastigmin.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Rivastigmine 1 A Pharma neužívejte.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Rivastigmine 1 A Pharma se poraďte se svým lékařem
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nepravidelnou nebo pomalou srdeční akci,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) potíže při močení,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) zhoršenou funkci ledvin,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) zhoršenou funkce jater,
- jestliže trpíte třesem,
- jestliže máte nízkou tělesnou hmostnost,
- jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení), nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin),

Jestliže se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, bude možná nutné, aby Vás lékař v průběhu užívání tohoto léku sledoval podrobněji.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Rivastigmine 1 A Pharma po více než tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

Děti a dospívající
Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Rivastigmine 1 A Pharma u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy nemoci.

Další léčivé přípravky a přípravek Rivastigmine 1 A Pharma
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Rivastigmine 1 A Pharma by neměl být užíván současně s dalšími léky s podobnými účinky. Přípravek Rivastigmine 1 A Pharma může vzájemně působit s léky, které mají anticholinergní účinky (léky používané k uvolnění stahů nebo křečí žaludku, léky pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo pro předcházení nevolnosti při cestování).

Rivastigmine 1 A Pharma nesmí být podáván současně s metoklopramidem (lék používaný k úlevě od nevolnosti a zvracení). Současné užití těchto dvou léků by mohlo vést k problémům, jako jsou například ztuhlé končetiny a třes rukou.

Pokud během užívání přípravku Rivastigmine 1 A Pharma musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte o tom lékaře ještě dříve, než Vám budou podána jakákoli anestetika, protože Rivastigmine 1 A Pharma může během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů (myorelaxancia).

Při užívání přípravku Rivastigmine 1 A Pharma společně s beta-blokátory (léky jako je atenolol používaný k léčbě hypertenze, anginy pectoris a jiných srdečních onemocnění) je nutná opatrnost. Současné užití těchto dvou léků by mohlo vést k problémům, jako je například zpomalení srdeční činnosti (bradykardie) s následnými mdlobami nebo ztrátou vědomí.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, je třeba zvážit prospěšnost užití přípravku Rivastigmine 1 A Pharma v porovnání s možnými účinky na Vaše nenarozené dítě. Rivastigmine 1 A Pharma by neměl být v době těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné.

Během užívání přípravku Rivastigmine 1 A Pharma byste neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Váš lékař Vám řekne, zda můžete během své nemoci řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Rivastigmine 1 A Pharma může vyvolat závratě a ospalost, a to zvláště na počátku léčby nebo při zvýšení dávky. Pokud máte závratě nebo se cítíte ospalý/á, neřiďte motorová vozidla, nepoužívejte stroje ani neprovádějte žádné úkony, které vyžadují Vaši pozornost.

3. Jak se přípravek Rivastigmine 1 A Pharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak se léčba zahajuje
Váš lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Rivastigmine 1 A Pharma budete užívat.
- Léčba obvykle začíná nízkou dávkou.
- Váš lékař bude dávku postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak budete reagovat na léčbu.
- Nejvyšší dávka, kterou byste měl(a) užívat, je 6 mg dvakrát denně.

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat, zda u Vás léčivý přípravek účinkuje. Po dobu užívání tohoto léčivého přípravku bude Váš lékař též sledovat Vaši váhu.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Rivastigmine 1 A Pharma po více než tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

Užívání tohoto léku
- Sdělte svému pečovateli/pečovatelce, že užíváte přípravek Rivastigmine 1 A Pharma.
- Tento lék je nutné brát denně, aby účinkoval.
- Užívejte přípravek Rivastigmine 1 A Pharma dvakrát denně (ráno a večer) spolu s jídlem.
- Tobolky se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.
- Tobolky neotvírejte, ani je nedrťte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, než jste měl(a)
Pokud náhodně užijete více přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařské ošetření. U některých osob, které náhodně užily větší množství přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Může se také objevit snížení frekvence srdečního rytmu a mdloby.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Rivastigmine 1 A Pharma
Jestliže jste zjistil(a), že jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, počkejte a užijte až další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se u Vás mohou častěji projevit vedlejší účinky. Nežádoucí účinky obvykle postupně odezní s tím, jak si Vaše tělo na přípravek zvykne.

Velmi časté (více než 1 člověk z 10)
- Závratě
- Nechutenství
- Žaludeční potíže jako nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, průjem

Časté (až 1 člověk z 10)
- Úzkost
- Pocení
- Bolest hlavy
- Pálení žáhy
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest žaludku
- Neklid
- Slabost, únava
- Celkový pocit indispozice
- Třes nebo pocity zmatenost
- Snížená chuť k jídlu
- Zlé sny

Méně časté (až 1 člověk ze 100)
- Deprese
- Poruchy spánku
- Mdloby nebo náhodné pády
- Změny jaterních funkcí

Vzácné (až 1 člověk z 1000)
- Bolest na hrudi
- Vyrážka, svědění
- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Žaludeční a dvanáctníkové vředy

Velmi vzácné (až 1 člověk z 10000)
- Vysoký krevní tlak
- Infekce močových cest
- Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
- Potíže se srdečním rytmem, jako zrychlení nebo zpomalení
- Krvácení do trávicí soustavy - přítomnost krve ve stolici nebo při zvracení
- Zánět slinivky břišní - příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha, často s nevolností (nauzeou) a zvracením
- Zhoršení Parkinsonovy nemoci nebo rozvoj podobných příznaků (svalová ztuhlost, obtížné provádění pohybů)

Není známo (z dostupných údajů četnost výskytu nelze odhadnout)
- Silné zvracení, které může vést k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)
- Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
- Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
- Agresivita, pocity neklidu
- Nepravidelný tlukot srdce

Pacienti s demencí a Parkinsonovou nemocí
U těchto pacientů se některé vedlejší účinky projevují častěji. Vyskutují se u nich také některé další nežádoucí účinky:

Velmi časté (až 1 člověk z 10)
- Třes
- Mdloby
- Náhodné pády

Časté (až 1 člověk ze 10)
- Úzkost
- Pocity neklidu
- Pomalý a rychlý tlukot srdce
- Poruchy spánku
- Nadměrné slinění a pocit dehydratace
- Abnormálně pomalé nebo nekontrolované pohyby
- Zhoršení Parkinsonovy nemoci nebo rozvoj podobných příznaků (svalová ztuhlost, potíže s provedením pohybů a svalová slabost)

Méně časté (až 1 člověk z 100)
- Nepravidelný srdeční tep a špatná kontrola pohybu

Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při používání transdermální náplasti a které se mohou též vyskytnout při užívání tvrdých tobolek:

Časté
- Horečka
- Silná zmatenost
- Močová inkontinence (neschopnost udržet moč)

Méně časté (až 1 člověk ze 100)
- Hyperaktivita (vysoká hladina aktivity, neklid)

Není známo (z dostupných údajů četnost výskytu nelze odhadnout)
- Alergická reakce v místě použití náplasti, např. puchýře, zanícení kůže

Pokud se u vás kterýkoli z popsaných příznaků objeví, obraťte se na svého lékaře, protože je možné, že budete potřebovat lékařskou pomoc.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Rivastigmine 1 A Pharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Rivastigmine 1 A Pharma po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru, lahvičce a krabičce za údajem „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Rivastigmine 1 A Pharma obsahuje
- Léčivou látkou je rivastigminum.
- Pomocnými látkami jsou hypromelosa, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, želatina, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, oxid titaničitý a šelak.

Jedna tobolka Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg obsahuje 1,5 mg Rivastigminu.
Jedna tobolka Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg obsahuje 3 mg Rivastigminu.
Jedna tobolka Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg obsahuje 4,5 mg Rivastigminu.
Jedna tobolka Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg obsahuje 6 mg Rivastigminu.

Jak Rivastigmine 1 A Pharma vypadá a co obsahuje toto balení
- Rivastigmine 1 A Pharma 1,5 mg tvrdé tobolky, které obsahují špinavě bílý až nažloutlý prášek, mají žlutou vrchní i spodní část, s červeným potiskem „RIV 1,5 mg" na spodní části.

- Rivastigmine 1 A Pharma 3 mg tvrdé tobolky, které obsahují špinavě bílý až nažloutlý prášek, mají oranžovou vrchní i spodní část, s červeným potiskem „RIV 3 mg" na spodní části.

- Rivastigmine 1 A Pharma 4,5 mg tvrdé tobolky, které obsahují špinavě bílý až nažloutlý prášek, mají červenou vrchní i spodní část, s bílým potiskem „RIV 4,5 mg" na spodní části.

- Rivastigmine 1 A Pharma 6 mg tvrdé tobolky, které obsahují špinavě bílý až nažloutlý prášek, mají červenou vrchní a oranžovou spodní část, s červeným potiskem „RIV 6 mg" na spodní části

Jsou baleny do blistrů, které jsou k dispozici ve třech různých velikostech balení (28, 56 a 112 tobolek). Všechna balení ale nemusí být dostupná na trhu ve Vaší zemi.

Držitel rozhodnutí o registraci
1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

Výrobce
Novartis Pharmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97
Tel: +49 8024 908-3030

E-mail: medwiss@1apharma.com

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

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

France
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: + 31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

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

Österreich
Hexal GmbH
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Austria
Tel: +43 (0)1 480 56 03

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
2740-255 Porto Salvo
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România
Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,

F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

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

Ísland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

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

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

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

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

Târgu Mureş, 540472
România
Phone: +40 21 310 44 30

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

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

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

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
E-mail: info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Rivastigmine 1 A Pharma 2 mg/ml perorální roztok
rivastigminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Rivastigmine 1 A Pharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivastigmine 1 A Pharma užívat
3. Jak se Rivastigmine 1 A Pharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rivastigmine 1 A Pharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Rivastigmine 1 A Pharma a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Rivastigmine 1 A Pharma je rivastigminum.

Rivastigmine 1 A Pharma patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí či demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí dochází v mozku k odumírání některých nervových buněk, což vede k nízkým hladinám neurotransmiteru acetylcholinu (látka, jež umožňuje nervovým buňkám spolu komunikovat). Rivastigmine funguje na bázi blokování enzymů, které rozkládají acetylcholin: acetylcholinesteráza a butyrylcholinesteráza. Blokováním těchto enzymů Rivastigmine 1 A Pharma umožňuje zvýšit hladiny acetylcholinu v mozku, čímž napomáhá redukovat příznaky Alzheimerovy nemoci a demence spojené s Parkinsonovou nemocí.

Přípravek Rivastigmine 1 A Pharma je určen k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně závažnou Alzheimerovou demencí, progresivní poruchou mozku, která postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování. Tobolky a perorální roztok lze též použít k léčbě demence u dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivastigmine 1 A Pharma užívat

Neužívejte Rivastigmine 1 A Pharma
- jestliže jste alergický(á) na rivastigminum (léčivou látku obsaženou v přípravku Rivastigmin 1 A Pharma) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás vyskytla předchozí kožní reakce naznačující výskyt alergické kontaktní dermatitidy na Rivastigmin.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Rivastigmin 1 A Pharma neužívejte.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Rivastigmine 1 A Pharma se poraďte se svým lékařem
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nepravidelnou nebo pomalou srdeční akci,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku,

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) potíže při močení,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) zhoršenou funkci ledvin,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) zhoršenou funkce jater,
- jestliže trpíte třesem,
- jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost,

jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení), nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin),

Jestliže se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, bude možná nutné, aby Vás lékař v průběhu užívání tohoto léku sledoval podrobněji.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Rivastigmine 1 A Pharma po více než tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

Děti a dospívající
Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Rivastigmine 1 A Pharma u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy nemoci.

Další léčivé přípravky a přípravek Rivastigmine 1 A Pharma
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Rivastigmine 1 A Pharma by neměl být užíván současně s dalšími léky s podobnými účinky. Přípravek Rivastigmine 1 A Pharma. může vzájemně působit s léky, které mají anticholinergní účinky (léky používané k uvolnění stahů nebo křečí žaludku, léky pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo pro předcházení nevolnosti při cestování).

Rivastigmine 1 A Pharma nesmí být podáván současně s metoklopramidem (lék používaný k úlevě od nevolnosti a zvracení). Současné užití těchto dvou léků by mohlo vést k problémům, jako jsou například ztuhlé končetiny a třes rukou.

Pokud během užívání přípravku Rivastigmine 1 A Pharma musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte o tom lékaře ještě dříve, než Vám budou podána jakákoli anestetika, protože Rivastigmine 1 A Pharma může během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů (myorelaxancia).

Při užívání přípravku Rivastigmine 1 A Pharma společně s beta-blokátory (léky jako je atenolol používaný k léčbě hypertenze, anginy pectoris a jiných srdečních onemocnění) je nutná opatrnost. Současné užití těchto dvou léků by mohlo vést k problémům, jako je například zpomalení srdeční činnosti (bradykardie) s následnými mdlobami nebo ztrátou vědomí.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, je třeba zvážit prospěšnost užití přípravku Rivastigmine 1 A Pharma v porovnání s možnými účinky na Vaše nenarozené dítě. Rivastigmine 1 A Pharma by neměl být v době těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné.

Během užívání přípravku Rivastigmine 1 A Pharma by ženy neměly kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Váš lékař Vás bude informovat o tom, zda Vám Vaše onemocnění dovoluje řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Přípravek Rivastigmine 1 A Pharma může vyvolat závratě a ospalost, a to zvláště na

počátku léčby nebo při zvýšení dávky. Pokud pociťujete závratě nebo ospalost, neřiďte, neobsluhujte žádné stroje a nevykonávejte žádné úkoly, které vyžadují Vaši pozornost.

Rivastigmine 1 A Pharma obsahuje benzoát a sodík
Tento lék obsahuje 1 mg benzoátu sodného v jednom ml perorálního roztoku.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml perorálního roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“..

3. Jak se přípravek Rivastigmine 1 A Pharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

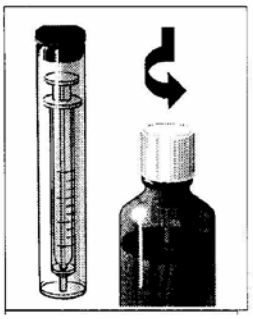
Jak se léčba zahajuje
Váš lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Rivastigmine 1 A Pharma budete užívat.
- Léčba obvykle začíná nízkou dávkou.
- V závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat, bude Váš lékař dávku pomalu zvyšovat.
- Nejvyšší dávka, kterou byste měl(a) užívat, je 6 mg (odpovídá 3 ml) dvakrát denně.

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat, zda u Vás léčivý přípravek účinkuje. Po dobu užívání tohoto léčivého přípravku bude Váš lékař též sledovat Vaši váhu.

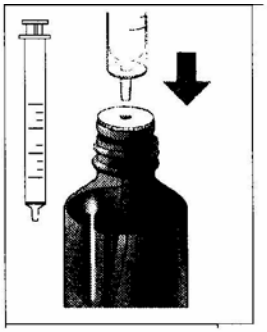
Jestliže jste neužil(a) přípravek Rivastigmine 1 A Pharma po více než tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

Užívání léčivého přípravku
- Sdělte svému pečovateli/pečovatelce, že užíváte přípravek Rivastigmine 1 A Pharma.
- Tento lék je nutné brát denně, aby účinkoval.
- Užívejte přípravek Rivastigmine 1 A Pharma dvakrát denně (ráno a večer) spolu s jídlem.

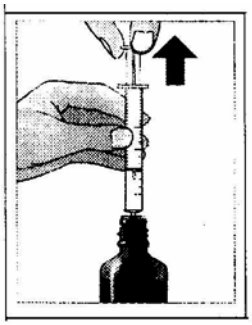
Jak užívat léčivý přípravek



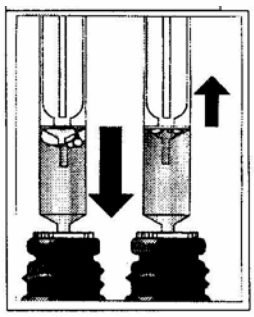
1. Příprava lahvičky a stříkačky
- Vyjměte dávkovací stříkačku pro ústní podání z ochranného krytu.
- Zatlačte dolů a otočte dětským bezpečnostním uzávěrem a otevřete lahvičku.



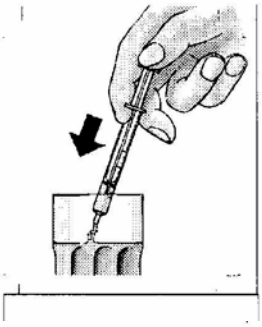
2. Nasazení stříkačky na lahvičku
- Ponořte ústí stříkačky do otvoru v bílé zátce.



3. Plnění stříkačky
- Táhněte pístem nahoru, dokud nedosáhne na příslušnou značku označující předepsanou dávku



4. Odstranění bublin
- Několikrát píst stlačte a opět nasajte, abyste odstranili velké vzduchové bubliny.
- Přítomnost několika malých bublin není významná a na dávku nemá žádný vliv.
- Zkontrolujte, zda je dávka správná.
- Poté vyjměte stříkačku z lahvičky.



5. Užívání léku
- Polkněte lék přímo ze stříkačky.
- Můžete lék také smíchat s vodou v malé skleničce. Zamíchejte a vypijte celý obsah.

6. Po použití stříkačky
- Otřete stříkačku zvnějšku čistým ubrouskem.
- Poté uložte stříkačku zpět do ochranného krytu.
- Uzavřete lahvičku opět dětským bezpečnostním uzávěrem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, než jste měl(a)
Pokud náhodně užijete více přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařské ošetření. U některých osob, které náhodně užily větší množství přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Může se také objevit snížení frekvence srdečního rytmu a mdloby.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Rivastigmine 1 A Pharma
Jestliže jste zjistil(a), že jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Rivastigmine 1 A Pharma, počkejte a užijte až další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou vymizí,až si Vaše tělo na přípravek zvykne.

Velmi časté (více než 1 člověk z 10)
- Závratě
- Nechutenství
- Žaludeční potíže, např. nevolnost (nauzea) nebo pocit na zvracení (zvracení), průjem

Časté (až 1 člověk z 10)
- Úzkost
- Pocení
- Bolest hlavy
- Pálení žáhy
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolesti břicha
- Neklid
- Slabost, únava
- Celkový pocit indispozice
- Třes nebo pocity zmatenosti
- Snížená chuť k jídlu
- Zlé sny

Méně časté (až 1 člověk ze 100)
- Deprese
- Poruchy spánku
- Mdloby nebo náhodné pády
- Změny jaterních funkcí

Vzácné (až 1 člověk z 1000)
- Bolest na hrudi
- Vyrážka, svědění
- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Žaludeční a dvanáctníkové vředy

Velmi vzácné (až 1 člověk z 10000)
- Vysoký krevní tlak
- Infekce močových cest
- Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
- Potíže se srdečním rytmem, jako zrychlení nebo zpomalení
- Krvácení do trávicí soustavy - přítomnost krve ve stolici nebo při zvracení
- Zánět slinivky břišní - příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha, často s nevolností (nauzeou) a zvracením
- Zhoršení Parkinsonovy nemoci nebo rozvoj podobných příznaků (svalová ztuhlost, obtížné provádění pohybů)

Není známo (z dostupných údajů četnost výskytu nelze odhadnout)
- Silné zvracení, které může vést k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)
- Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
- Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
- Agresivita, pocity neklidu
- Nepravidelný tlukot srdce

Pacienti s demencí a Parkinsonovou nemocí
U těchto pacientů se některé nežádoucí účinky vyskytují ve větší míře. Vyskutují se u nich také některé další nežádoucí účinky:

Velmi časté (více než 1 člověk z 10)
- Třes
- Mdloby
- Náhodné pády

Časté (až 1 člověk z 10)
- Úzkost
- Pocity neklidu
- Pomalý a rychlý tlukot srdce
- Poruchy spánku
- Nadměrné slinění a pocit dehydratace
- Abnormálně pomalé nebo nekontrolované pohyby
- Zhoršení Parkinsonovy nemoci nebo rozvoj podobných příznaků (svalová ztuhlost, potíže s provedením pohybů a svalová slabost)

Méně časté (až 1 člověk ze 100)
- Nepravidelný srdeční tep a špatná kontrola pohybu

Další vedlejší účinky zaznamenané v souvislosti s transdermálními náplastmi, které se mohou objevit i při užívání perorálního roztoku:

Časté (až 1 člověk z 10)
- Horečka
- Silná zmatenost
- Močová inkontinence (neschopnost udržet moč)

Méně časté (až 1 člověk ze 100)
- Hyperaktivita (vysoká hladina aktivity, neklid)

Není známo (z dostupných údajů četnost výskytu nelze odhadnout)
- Alergická reakce v místě použití náplasti, např. puchýře, zanícení kůže

Pokud se u vás kterýkoli z popsaných příznaků objeví, obraťte se na svého lékaře, protože je možné, že budete potřebovat lékařskou pomoc.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**.** Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Rivastigmine 1 A Pharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Rivastigmine 1 A Pharma po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce a krabičce za údajem „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte ve vzpřímené pozici.

Rivastigmine 1 A Pharma perorální roztok by měl být spotřebován do 1 měsíce po otevření lahvičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Rivastigmine 1 A Pharma obsahuje
- Léčivou látkou je rivastigminum. Jeden ml obsahuje Rivastigmini hydrogenotartras odpovídající 2 mg báze Rivastigminu.
- Pomocnými látkami jsou natrium-benzoát, kyselina citronová, citronan sodný, chinolinová žluť (E104) a čištěná voda.

Jak Rivastigmine 1 A Pharma vypadá a co obsahuje toto balení
Rivastigmine 1 A Pharma perorální roztok je dodáván jako 50 ml nebo 120 ml čirého, žlutého roztoku (2 mg/ml base) v hnědých skleněných lahvičkách s bezpečnostním uzávěrem odolným proti otevření dětmi, se zanořenou trubičkou a s vyrovnávací zátkou. K perorálnímu roztoku je přibalena ústní dávkovací stříkačka, která je v pouzdru z umělé hmoty.

Držitel rozhodnutí o registraci
1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Německo

Výrobce
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Německo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

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

Tel: +49 8024 908-3030
E-mail: medwiss@1apharma.com

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

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890

E-mail: info.hungary@sandoz.com

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

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

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

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

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

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

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

Ireland
Rowex Ltd.

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: + 31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

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

Österreich
Österreich
Hexal GmbH
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: +43 (0)1 480 56 03

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
2740-255 Porto Salvo
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România
SC Sandoz S.R.L.
Str Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
Romania
Phone: +40 21 310 44 30

Slovenija
Lek Pharmaceuticals d.d.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu