

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårde kapsler
Rivastigmine HEXAL 3 mg hårde kapsler
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårde kapsler
Rivastigmine HEXAL 6 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin.
Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin.
Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin.
Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med gul hætte og gul skal, med "RIV 1,5 mg" præget med rødt på kapselskallen.

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med orange hætte og orange skal, med "RIV 3 mg" præget med rødt på kapselskallen.

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med rød hætte og rød skal, med "RIV 4,5 mg" præget med hvidt på kapselskallen.

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med rød hætte og orange skal, med "RIV 6 mg" præget med rødt på kapselskallen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.
Symptomatisk behandling af let til moderat svær demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens eller demens, der er associeret med Parkinsons sygdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Rivastigminterapi bør kun påbegyndes, hvis der er en plejegendende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

Dosering

Rivastigmin skal indtages to gange daglig sammen med henholdsvis morgen- og aftensmåltid.
Kapslerne skal synkes hele.

Initialdosis

1,5 mg to gange daglig.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange daglig. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange daglig. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange daglig skal også være baseret på god tolerance af den aktuelle dosis og kan overvejes efter mindst to ugers behandling på det pågældende dosisniveau.

Hvis der observeres bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed), vægttab eller forværring af ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom, i løbet af behandlingen, vil disse muligvis kunne undgås ved udeladelse af en eller flere doser. Hvis bivirkningerne varer ved, bør den daglige dosis midlertidigt nedsættes til det niveau, som tidligere tåles godt, eller behandlingen kan seponeres.

Vedligeholdelsesdosis

Den effektive dosis er 3 til 6 mg to gange daglig; for at opnå maksimal terapeutisk fordel skal patienterne holdes på den højeste dosis, som de tåler godt. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 6 mg to gange daglig.

Der kan foregå vedligeholdelsesbehandling så længe, der er terapeutisk effekt for patienten. Derfor bør den kliniske effekt af rivastigmin revurderes løbende, specielt hos patienter, der behandles med doser mindre end 3 mg to gange daglig. Hvis der ikke er en positiv ændring i patientens tilbagefaldsrate af demenssymptomer efter 3 måneders vedligeholdelsesbehandling, bør behandlingen afbrydes. Behandlingsophør bør også overvejes, når der ikke længere eksisterer nogen tegn på terapeutisk effekt.

Individuelt respons på rivastigmin kan ikke forudsiges. Dog blev der set en bedre effekt hos Parkinsons patienter med moderat demens. Tilsvarende blev der observeret en større effekt hos Parkinsons patienter med visuelle hallucinationer (se pkt. 5.1).

Behandlingens effekt er ikke blevet undersøgt i placebo-kontrollerede undersøgelser ud over 6 måneder.

Genoptagelse af terapi

Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig. Dosistitreringen skal udføres som tidligere beskrevet.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere dosisafhængige bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt, men rivastigminkapsler kan anvendes i patientpopulationer under betingelse af, at den overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Rivastigmin hos den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom.

4.3 Kontraindikationer

Anvendelse af denne medicin er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for det aktive stof rivastigmin, over for andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med reaktioner på applikationsstedet, som tyder på allergisk kontakteksem forårsaget af rivastigminplasteret (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger øges generelt ved højere doser. Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, må behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig for at formindske muligheden for bivirkninger (f.eks. opkastninger).

Reaktioner på hudapplikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster, som sædvanligvis er milde eller moderate af intensitet. Disse reaktioner er ikke i sig selv en indikation på overfølsomhed. Anvendelse af rivastigmin kan imidlertid føre til allergisk kontakteksem.

Der skal være mistanke om allergisk kontakteksem, hvis applikationsstedets reaktioner spredte sig ud over plasterstørrelsen, hvis der er tegn på en mere lokal reaktion (f.eks. stigende erytem, ødem, blærer, vesikler), og hvis symptomerne ikke bedres væsentligt inden for 48 timer efter fjernelse af plaster. I disse tilfælde bør behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Patienter, der får reaktioner på applikationsstedet, som tyder på allergisk kontakteksem forårsaget af rivastigminplasteret, og som fortsat har behov for rivastigminbehandling, bør kun skifte til oral rivastigmin efter en negativ allergitest og under tæt lægelig supervision. Det er muligt, at nogle af de patienter, der er sensibiliseret over for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplasteret, ikke vil kunne tage nogen form for rivastigmin.

Der har været sjældne post-marketing-indberetninger om patienter, der har fået allergisk kontakteksem (dissemineret) efter administration af rivastigmin uanset administrationsvej (oral, transdermal). I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Dosistitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertension og hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens og forværring af ekstrapyramidale symptomer, specielt tremor hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom) er observeret kort efter dosisøgning. Nævnte bivirkninger responderer muligvis på dosisreduktion. I andre tilfælde er rivastigmin blevet seponeret (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale gener som kvalme, opkastning og diarré er dosisrelaterede og kan specielt forekomme, når behandlingen påbegyndes, og/eller når dosis øges (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekommer hyppigere hos kvinder. Patienter, som viser tegn eller symptomer på dehydrering som følge af langvarig opkastning eller diarré, kan behandles med intravenøs væske og dosisnedsættelse eller seponering, hvis tilstanden erkendes hurtigt og behandles omgående. Dehydrering kan få alvorlige følger

Patienter med Alzheimers sygdom kan tabe sig. Kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin, har været sat i forbindelse med vægttab hos disse patienter. Patienters vægt bør monitoreres gennem behandlingen.

I tilfælde af alvorlig opkastning, der er associeret med rivastigmin-behandling, skal der foretages passende dosisjustering som anbefalet i pkt. 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør pkt. 4.8). Sådanne hændelser synes at forekomme særligt efter dosisstigninger eller høje doser af rivastigmin.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af rivastigmin til patienter med sygt sinussyndrom eller overledningsdefekter (sino-atrialt blok, atrio-ventrikulært blok) (jævnfør pkt. 4.8).

Elektrokardiogram med QT-forlængelse kan forekomme hos patienter behandlet med visse kolinesterasehæmmende produkter, herunder rivastigmin. Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed tilrådes hos patienter med præeksisterende, eller en familieanamnese med, QTc-forlængelse eller med højere risiko for at udvikle torsade de pointes, for eksempel hos patienter med ubehandlet hjertesvigt, nylig hjerteinfarkt, bradyarytmier, prædisponering for hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi eller samtidig anvendelse af lægemidler, som er kendt for at inducere QT-forlængelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme.

Kolinesterasehæmmere bør udskrives med forsigtighed til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Kolinomimetika kan forårsage eller forværre urinvejsobstruktion og krampeanfald. Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af patienter, der er prædisponerede for sådanne sygdomme.

Brugen af rivastigmin til patienter med svær demens af Alzheimers sygdom eller associeret med Parkinsons sygdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv tilbagegang) er ikke blevet undersøgt, og anvendelse hos disse patientpopulationer kan derfor ikke anbefales.

Som andre kolinomimetika kan rivastigmin forværre eller fremkalde ekstrapyramidale symptomer. Forværring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, gangforstyrrelser) og forøget incidens eller intensitet af tremor er blevet observeret hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.8). Disse hændelser førte til seponering af rivastigmin i nogle tilfælde (f.eks. seponering grundet tremor 1,7 % på rivastigmin versus 0 % på placebo). Klinisk monitorering er anbefalet for disse bivirkninger.

Specielle populationer

Patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Anbefalinger vedr. dosistitrering skal følges nøje i henhold den enkelte patients tolerabilitet. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Rivastigmine kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt. Patienter med en legemsvægt på under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rivastigmin kan, som en kolinesterasehæmmer, muligvis forstærke virkningerne af muskelrelaksantia af succinylkolintypen under anæstesi. Det anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesimiddel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger og eventuelle additive virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet (f.eks. oxybutynin, tolterodin).

Additive virkninger, der fører til bradykardi (hvilket kan resultere i synkope), er blevet rapporteret i forbindelse med kombineret anvendelse af forskellige betablokkere (herunder atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes at være forbundet med den største risiko, men der er også modtaget rapporter om patienter, som bruger andre betablokkere. Der bør derfor udvises forsigtighed, når rivastigmin kombineres med betablokkere og med andre bradykardimidler (f.eks. antiarytmika af klasse III, calciumantagonister, digitalis glycosid, pilocarpin).

Da bradykardi udgør en risikofaktor ved forekomst af torsades de pointes, bør kombinationen af rivastigmin med QT-forlængelse eller torsades de pointes-inducerende lægemidler, såsom antipsykotika, dvs. visse phenothiaziner (chlorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moxifloxacin anvendes med forsigtighed, og klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i undersøgelser med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og rivastigmin.

Ifølge dets metabolisme forekommer metaboliske interaktioner med andre lægemidler højst sandsynligt ikke, selvom rivastigmin kan hæmme den butyrylcholinesterase-medierede metabolisme hos andre stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Rivastigmin og/eller metabolitter passerede placenta hos drægtige dyr. Det er endnu ukendt, om dette også forekommer hos mennesker. Der foreligger ikke kliniske data om eksponering under graviditet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Rivastigmin udskilles i mælk hos dyr. Hvorvidt rivastigmin udskilles i human mælk, vides ikke. Kvinder i behandling med rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af rivastigmin på fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Virkningerne af rivastigmin på human fertilitet er ukendte.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alzheimers sygdom kan medføre gradvis forringelse af køreegenskaber eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre svimmelhed og døsighed, specielt ved indledning af behandling eller øgning af dosis. Som følge heraf påvirker rivastigmin kun i ubetydelig eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør rivastigmin-behandlede demenspatienters evne til fortsat at køre bil eller betjene udviklede maskiner løbende vurderes af den behandlende læge.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er gastrointestinale, inklusive kvalme (38 %) og opkastning (23 %), særligt under dosistitrering. Kvindelige patienter i kliniske studier viste sig at være mere modtagelige end mandlige patienter med hensyn til gastrointestinale bivirkninger og vægttab.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger i tabel 1 og tabel 2 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne i tabel 1 er blevet akkumuleret hos patienter med Alzheimers demens, som har modtaget behandling med rivastigmin.

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring Meget almindelig Almindelig Ikke kendt	Anoreksi Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Meget sjælden Ikke kendt	Agitation Konfusion AngstMareridt Søvnløshed Depression Hallucinationer Aggression, rastløshed
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Svimmelhed Hovedpine Somnolens Tremor Besvimelsesanfald Krampeanfald Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom) Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Angina pectoris Hjertearytmi (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi) Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Sjælden Meget sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Mavesår og sår på tolvfingertarmen Gastrointestinal blødning Pankreatitis Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt. 4.4).
Lever og galdeveje Ikke almindelig Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstest Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Sjælden Ikke kendt	Hyperhidrose Udslæt Kløe, allergisk kontakteksem (dissemineret)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig Almindelig Ikke almindelig	Træthed og asteni Generel utilpashed Fald

Undersøgelser Almindelig	Vægttab

Følgende bivirkninger er blevet observeret i forbindelse med rivastigmin-depotplaster: delirium, feber, nedsat appetit, urininkontinens (almindelig), psykomotorhyperaktivitet (ikke almindelig), erytem, urticaria, blærer, allergisk dermatitis (ikke kendt).

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret fra kliniske studier med rivastigmin kapsler hos patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring Almindelig Almindelig	Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke kendt	Søvnløshed Angst Rastløshed Visuelle hallucinationer Depression Aggression
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Tremor Svimmelhed Somnolens Hovedpine Parkinsons sygdom (forværring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tandhjulsrigiditet Dystoni Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Bradykardi Atrieflimren Atrioventrikulært blok Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Almindelig Ikke almindelig	Hypertension Hypotension
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Hypersekretion af spyt
Lever og galdeveje Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Ikke kendt	Hyperhidrose Allergisk kontakteksem (dissemineret)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Fald
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse
Almindelig	Parkinson gangart

Følgende yderligere bivirkninger er blevet observeret i et studie af patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom, som er blevet behandlet med rivastigmin-depotplaster: uro (almindelig).

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers studie, der blev udført med rivastigmin hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom, med prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere angiver en forværring af Parkinsons symptomer.

Tabel 3

Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totalt antal patienter i studiet	362 (100)	179 (100)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spytssekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevægelsesforstyrrelser	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnorm måde at gå på	5 (1,4)	0
Muskelstivhed	1 (0,3)	0
Balanceforstyrrelser	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stivhed	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks bilag V.

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering har ikke været forbundet med kliniske tegn eller symptomer, og næsten alle de pågældende patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer efter overdoseringen.

Kolinerg toksicitet er blevet rapporteret med muskarine symptomer, som er observeret med moderate forgiftningssymptomer, såsom pupilforsnævring, blussen, fordøjelsesforstyrrelser, herunder mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré, bradykardi, bronkospasme og forøget bronkial sekretion, hyperhidrose, ufrivillig vandladning og/eller afføring, tåresekretion, hypotension og forøget spytafsondring.

I mere alvorlige tilfælde er der blevet observeret nikotinvirkninger, såsom muskelslaphed, muskeltræknings, krampeanfald og respirationsophør med muligt dødeligt udfald.

Derudover har der været post-marketing-indberetninger om svimmelhed, tremor, hovedpine, somnolens, forvirringstilstand, hypertension, hallucinationer og utilpashed.

Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og en acetylkolinesterasehæmning, som varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering ikke at indgive yderligere dosis af rivastigmin i de efterfølgende 24 timer. I tilfælde af overdosering, som efterfølges af svær kvalme og opkastning, bør anvendelse af antiemetika overvejes. Symptomatisk behandling for andre bivirkninger bør gives, hvis det skønnes nødvendigt.

Ved massiv overdosering kan atropin anvendes. En initial dosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængig af klinisk respons. Anvendelse af skopolamin som antidot kan ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, kolinesterasehæmmer, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehæmmer af carbamattypen, som menes at lette kolinerg neurotransmission ved at nedsætte nedbrydningen af acetylkolin, som er frigjort af funktionelt intakte kolinerge neuroner. Følgelig har rivastigmin muligvis en forbedrende effekt på kolinergmedierede kognitive udfald af demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en peroral dosis på 3 mg aktiviteten af acetylkolinesterase (AChE) i CSF med ca. 40% inden for den første 1,5 time efter indgift. Enzymets aktivitet er tilbage på baseline-niveau ca. 9 timer efter, at den maksimale hæmmende effekt er opnået. Hos patienter med Alzheimers sygdom var rivastigmins hæmning af AChE i CSF afhængig af dosis op til 6 mg, der blev indgivet to gange daglig, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylcholinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin er blevet påvist ved brug af tre uafhængige og domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev vurderet med periodiske intervaller gennem 6 måneders behandlingsperioder. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (*Progressive Deterioration Scale*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender, og så videre).

Patienterne i studiet havde en MMSE (Mini-Mental State Examination) score på 10–24.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible dosisundersøgelser ud af tre pivotale 26-ugers multicenterundersøgelser hos patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, er vist i Tabel 4 nedenfor. Klinisk relevant forbedring var i disse undersøgelser på forhånd defineret som en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, forbedring af CIBIC-Plus eller en forbedring på mindst 10% af PDS.

Ydermere er en post-hoc definition af respons vist i samme tabel. Den sekundære definition af respons krævede en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, ingen forværring af CIBIC-Plus og ingen forværring af PDS. Den gennemsnitlige aktuelle dagsdosis for responderende i 6-12 mg gruppen, der svarede til denne definition, var 9,3 mg. Det er vigtigt at bemærke, at de benyttede skalaer til sådanne målinger varierer, og at direkte sammenligninger af resultater for forskellige terapeutiske stoffer ikke er valide.

Tabel 4

Måling af respons	Patienter med klinisk signifikant respons (%)			
	Intention to Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mindst 4-pointsforbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: mindst 10 % forbedring	26***	17	30***	18
Mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog med ingen forværring af CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier af demens, der er associeret med Parkinsons sygdom

Effekten af rivastigmin ved demens, der er associeret med Parkinsons sygdom, er demonstreret i et 24-ugers multicenter, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret hovedstudie og dets 24-ugers open-label forlængelsesfase. Patienter, der var involveret i dette studie, havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10–24. Effekten blev fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Demens associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gennemsnitlig baseline ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ikke relevant	ikke relevant
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		ikke relevant 0,007 ²	
ITT - LOCF population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gennemsnitlig baseline ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ikke relevant	ikke relevant
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		ikke relevant <0,001 ²	

¹ ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en co-variabel. En positiv ændring indikerer forbedring.

² Middeldata vist for belejlighed, kategorisk analyse, der blev udført ved brug af van Elteren-test
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward.

Selvom behandlingseffekten blev demonstreret i den samlede studiepopulation, indikerede data, at en større behandlingseffekt i forhold til placebo blev set i subgruppen af patienter med moderat demens, der var associeret med Parkinsons sygdom. Tilsvarende blev der observeret en større behandlingseffekt hos patienter med visuelle hallucinationer (se tabel 6).

Tabel 6

Demens, der er associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-C og Rivastigmin	ADAS-C og Placebo	ADAS-C og Rivastigmin	ADAS-C og Placebo
	Patienter med visuelle hallucinationer		Patienter uden visuelle hallucinationer	
ITT + RDO population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	(n=107) 25,4 $\pm$ 9,9 1,0 $\pm$ 9,2	(n=60) 27,4 $\pm$ 10,4 -2,1 $\pm$ 8,3	(n=220) 23,1 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 7,6	(n=101) 22,5 $\pm$ 10,1 0,1 $\pm$ 6,9
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Patienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Patienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	(n=87) 32,6 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 9,4	(n=44) 33,7 $\pm$ 10,3 -1,8 $\pm$ 7,2	(n=237) 20,6 $\pm$ 7,9 1,9 $\pm$ 7,7	(n=115) 20,7 $\pm$ 7,9 -0,2 $\pm$ 7,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer, og baseline-ADAS-Cog som covariat. En positiv ændring indikerer forbedring.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rivastigmin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Alzheimers demens og demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivastigmin absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås på ca. 1 time. Som følge af rivastigmins reaktion med sit målenzym er stigningen i biotilgængelighed ca. 1,5 gange højere end forventet fra øgningen af dosis. Absolut biotilgængelighed efter en 3 mg dosis er ca. 36% $\pm$ 13 %. Indgift af rivastigmin sammen med føde forsinket optagelsen (t_{max}) med 90 min, sænker C_{max} og øger AUC med ca. 30 %.

Fordeling

Proteinbinding af rivastigmin er ca. 40 %. Det krydser let blodhjernebarrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt (halveringstid i plasma er ca. 1 time), primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til den decarbamylerede metabolit. Denne metabolit viser in vitro minimal hæmning af acetylcholinesterase (<10%).

Resultater fra *in vitro*-undersøgelser viser, at der ikke forventes nogen farmakokinetisk interaktion med lægemidler, der metaboliseres af følgende cytokrom-isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 / 5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Resultater fra dyreundersøgelser viser, at cytokrom-P450 iso-enzym kun i ringe grad er involveret i rivastigmin-metabolisering. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 l/t efter en 0,2 mg intravenøs dosis og faldt til 70 l/t efter en 2,7 mg intravenøs dosis.

Elimination

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af ^{14}C -rivastigmin var renal udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den indgivne dosis udskilles med fæces. Der er ikke nogen akkumulering af rivastigmin eller decarbamyleret metabolit hos patienter med Alzheimers sygdom.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at brug af nikotin øger den orale clearance af rivastigmin med 23 % hos patienter med Alzheimers sygdom (n = 75 rygere og 549 ikke-rygere) efter orale kapsler med rivastigmin-doser på op til 12 mg/dag.

Ældre population

Selv om biotilgængeligheden for rivastigmin er højere hos ældre end hos yngre raske frivillige forsøgspersoner, viste undersøgelser af Alzheimerpatienter i alderen mellem 50 og 92 år ingen ændring i biotilgængelighed med alderen.

Nedsat leverfunktion

$C_{\max}$ for rivastigmin var cirka 60 % højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med mild til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion

$C_{\max}$ og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer; der var dog ingen ændringer af $C_{\max}$ og AUC for rivastigmin hos personer med svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kroniske toksicitetsundersøgelser af rotter, mus og hunde viste kun effekter, der var forbundet med en unormal høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen mål-organ toksicitet. Der blev ikke fundet nogen human sikkerhedsmargin i dyreforsøgene på grund af følsomheden af de anvendte dyremodeller.

Rivastigmin var ikke mutagen i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-test, på nær i en kromosomal Abberation Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10^4 gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo* Micronucleus-testen var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke et genotoksisk potentiale.

Der var ingen tegn på karcinogt potentiale i undersøgelser på mus og rotter ved den maksimalt tolererede dosis, selvom optagelsen af rivastigmin og dets metabolitter var lavere end den humane optagelse. Når mængde og koncentration af rivastigmin og dets metabolitter blev sat i relation til arealet af legemsoverfladen var det omtrent ækvivalent til den maksimalt anbefalede humane daglige dosis på 12 mg; ved sammenligning med maksimal human dosis blev der dog opnået en seksdobling af dosis hos dyr.

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælk hos dyr. Undersøgelser på gravide rotter og kaniner med peroral indgift af rivastigmin gav ingen indikation af et teratogent potentiale. Ved peroral indgift af rivastigmin på han- og hunrotter blev der ikke observeret bivirkninger hvad angår fertilitet eller forplantningsdygtighed hos hverken forældregenerationen eller afkom af forældrene.

I et kaninstudie blev der observeret et mildt potentiale for øjen-/slimhindeirritation af rivastigmin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårde kapsler:

Kapselskal:

- Gelatin
- Titaniumdioxid (E171)
- Gul jernoxid (E172)

Kapselindhold:

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Silica, kolloid vandfri

Trykblæk:

- Shellac
- Rød jernoxid (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg og 6 mg hårde kapsler:

Kapselskal:

- Gelatine
- Titandioxid (E171)
- Gul jernoxid (E172)
- Rød jernoxid (E172)

Kapselfyldning:

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Silica, kolloid vandfri

Trykfarve:

- Shellac
- Rød jernoxid (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårde kapsler:

Kapselskal:

- Gelatine
- Titandioxid (E171)
- Gul jernoxid (E172)
- Rød jernoxid (E172)

Kapselfyldning:

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Silica, kolloid vandfri

Trykfarve:

- Shellac
- Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- Blister med klar PVC-bund og blå folielåg med 14 kapsler. Hver æske indeholder 28, 56 eller 112 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårde kapsler:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårde kapsler:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårde kapsler:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårde kapsler:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 11/12/2009

Dato for første fornyelse: 11/07/2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder rivastigmin-hydrogentartrat svarende til 2 mg rivastigmin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 1 mg natriumbenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

Symptomatisk behandling af let til moderat svær demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens eller demens, der er associeret med Parkinsons sygdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Rivastigminterapi bør kun påbegyndes, hvis der er en plejegivende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

Dosering

Rivastigmin oral opløsning skal indtages to gange daglig sammen med henholdsvis morgen- og aftensmåltid. Den doserede mængde oral opløsning skal udtages fra flasken ved hjælp af den vedlagte orale doseringssprøjte. Rivastigmin oral opløsning kan synkes direkte fra sprøjten. Rivastigmin oral opløsning og rivastigmin-kapsler kan substitueres ved ens dosis.

Initialdosis

1,5 mg to gange daglig.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange daglig. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange daglig. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange daglig skal også være baseret på god tolerance af den aktuelle dosis og kan overvejes efter mindst to ugers behandling på det pågældende dosisniveau.

Hvis der observeres bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed), vægttab eller forværring af ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom, i løbet af behandlingen, vil disse muligvis kunne undgås ved udeladelse af en eller flere doser. Hvis bivirkningerne varer ved, bør den daglige dosis midlertidigt nedsættes til det niveau, som tidligere tålte godt, eller behandlingen kan seponeres.

Vedligeholdelsesdosis

Den effektive dosis er 3 til 6 mg to gange daglig; for at opnå maksimal terapeutisk fordel skal patienterne holdes på den højeste dosis, som de tåler godt. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 6 mg to gange daglig.

Der kan foregå vedligeholdelsesbehandling så længe, der er terapeutisk effekt for patienten. Derfor bør den kliniske effekt af rivastigmin revurderes løbende, specielt hos patienter, der behandles med doser mindre end 3 mg to gange daglig. Hvis der ikke er en positiv ændring i patientens tilbagefaldsrate af demenssymptomer efter 3 måneders vedligeholdelsesbehandling, bør behandlingen afbrydes. Behandlingsophør bør også overvejes, når der ikke længere eksisterer nogen tegn på terapeutisk effekt.

Individuelt respons på rivastigmin kan ikke forudsiges. Dog blev der set en bedre effekt hos Parkinsons patienter med moderat demens. Tilsvarende blev der observeret en større effekt hos Parkinsons patienter med visuelle hallucinationer (se pkt. 5.1).

Behandlingens effekt er ikke blevet undersøgt i placebo-kontrollerede undersøgelser ud over 6 måneder.

Genoptagelse af terapi

Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig. Dosistitreringen skal udføres som tidligere beskrevet.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere dosisafhængige bivirkninger.

Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt, men rivastigmin oral opløsning kan anvendes i denne patientpopulation under betingelse af, at den overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Rivastigmin hos den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom.

4.3 Kontraindikationer

Anvendelse af denne medicin er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for det aktive stof rivastigmin, over for andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med reaktioner på applikationsstedet, som tyder på allergisk kontakteksem forårsaget af rivastigminplasteret (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger øges generelt ved højere doser. Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, må behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig for at formindske muligheden for bivirkninger (f.eks. opkastninger).

Reaktioner på hudapplikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster, som sædvanligvis er milde eller moderate af intensitet. Disse reaktioner er ikke i sig selv en indikation på overfølsomhed. Anvendelse af rivastigmin kan imidlertid føre til allergisk kontakteksem.

Der skal være mistanke om allergisk kontakteksem, hvis applikationsstedets reaktioner spreder sig ud over plasterstørrelsen, hvis der er tegn på en mere lokal reaktion (f.eks. stigende erytem, ødem, blærer, vesikler), og hvis symptomerne ikke bedres væsentligt inden for 48 timer efter fjernelse af plaster. I disse tilfælde bør behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Patienter, der får reaktioner på applikationsstedet, som tyder på allergisk kontakteksem forårsaget af rivastigminplasteret, og som fortsat har behov for rivastigminbehandling, bør kun skifte til oral rivastigmin efter en negativ allergitest og under tæt lægelig supervision. Det er muligt, at nogle af de patienter, der er sensibiliseret over for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplasteret, ikke vil kunne tage nogen form for rivastigmin.

Der har været sjældne post-marketing-indberetninger om patienter, der har fået allergisk kontakteksem (dissemineret) efter administration af rivastigmin uanset administrationsvej (oral, transdermal). I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Dosistitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertension og hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens og forværring af ekstrapyramidale symptomer, specielt tremor hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom) er observeret kort efter dosisøgning. Nævnte bivirkninger responderer muligvis på dosisreduktion. I andre tilfælde er rivastigmin blevet seponeret (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale gener som kvalme, opkastning og diarré er dosisafhængige og kan specielt forekomme, når behandlingen påbegyndes, og/eller når dosis øges (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekommer hyppigere hos kvinder. Patienter, som viser tegn eller symptomer på dehydrering som følge af langvarig opkastning eller diarré, kan behandles med intravenøs væske og dosisnedsættelse eller seponering, hvis tilstanden erkendes hurtigt og behandles omgående. Dehydrering kan få alvorlige følger

Patienter med Alzheimers sygdom kan tabe sig. Kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin, har været sat i forbindelse med vægttab hos disse patienter. Patienters vægt bør monitoreres gennem behandlingen.

I tilfælde af alvorlig opkastning, der er associeret med rivastigmin-behandling, skal der foretages passende dosisjustering som anbefalet i pkt. 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør pkt. 4.8). Sådanne hændelser synes at forekomme særligt efter dosisstigninger eller høje doser af rivastigmin.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af rivastigmin til patienter med sygt sinussyndrom eller overledningsdefekter (sino-atrialt blok, atrio-ventrikulært blok) (jævnfør pkt. 4.8).

Elektrokardiogram med QT-forlængelse kan forekomme hos patienter behandlet med visse kolinesterasehæmmende produkter, herunder rivastigmin. Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed tilrådes hos patienter med præeksisterende, eller en familieanamnese med, QTc-forlængelse eller med højere risiko for at udvikle torsade de pointes, for eksempel hos patienter med ubehandlet hjertesvigt, nylig hjerteinfarkt, bradyarytmier, prædisponering for hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi eller samtidig anvendelse af lægemidler, som er kendt for at inducere QT-forlængelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme.

Kolinesterasehæmmere bør udskrives med forsigtighed til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Kolinomimetika kan forårsage eller forværre urinvejsobstruktion og krampeanfald. Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af patienter, der er prædisponerede for sådanne sygdomme.

Et af hjælpestofferne i Rivastigmine HEXAL oral opløsning er natriumbenzoat. Benzoesyre er mildt irriterende for huden, øjnene og slimhinderne.

Brugen af rivastigmin til patienter med svær demens af Alzheimers sygdom eller associeret med Parkinsons sygdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv tilbagegang) er ikke blevet undersøgt, og anvendelse hos disse patientpopulationer kan derfor ikke anbefales.

Som andre kolinomimetika kan rivastigmin forværre eller fremkalde ekstrapyramidale symptomer. Forværring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, gangforstyrrelser) og forøget incidens eller intensitet af tremor er blevet observeret hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.8). Disse hændelser førte til seponering af rivastigmin i nogle tilfælde (f.eks. seponering grundet tremor 1,7% på rivastigmin versus 0% på placebo). Klinisk monitorering er anbefalet for disse bivirkninger.

Specielle populationer

Patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Anbefalinger vedr. dosistitrering skal følges nøje i henhold den enkelte patients tolerabilitet. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Rivastigmine kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt. Patienter med en legemsvægt på under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.

Rivastigmine HEXAL indeholder benzoat og natrium

Dette lægemiddel indeholder 1 mg natriumbenzoat pr. ml oral opløsning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml oral opløsning, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rivastigmin kan, som en kolinesterasehæmmer, muligvis forstærke virkningerne af muskelrelaksantia af succinylkolintypen under anæstesi. Det anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesimiddel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger og mulige additive virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet (f.eks. oxybutynin, tolterodin).

Additive virkninger, der fører til bradykardi (hvilket kan resultere i synkope), er blevet rapporteret i forbindelse med kombineret anvendelse af forskellige betablokkere (herunder atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes at være forbundet med den største risiko, men der er også modtaget rapporter om patienter, som bruger andre betablokkere. Der bør derfor udvises forsigtighed, når rivastigmin kombineres med betablokkere og med andre bradykardimidler (f.eks. antiarytmika af klasse III, calciumantagonister, digitalis glycosid, pilocarpin).

Da bradykardi udgør en risikofaktor ved forekomst af torsades de pointes, bør kombinationen af rivastigmin med QT-forlængelse eller torsades de pointes-inducerende lægemidler, såsom antipsykotika, dvs. visse phenothiaziner (chlorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moxifloxacin anvendes med forsigtighed, og klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i undersøgelser med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og rivastigmin.

Ifølge dets metabolisme forekommer metaboliske interaktioner med andre lægemidler højst sandsynligt ikke, selvom rivastigmin kan hæmme den butyrylcholinesterase-medierede metabolisme hos andre stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Rivastigmin og/eller metabolitter passerende placenta hos drægtige dyr. Det er endnu ukendt, om dette også forekommer hos mennesker. Der foreligger ikke kliniske data om eksponering under graviditet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Rivastigmin udskilles i mælk hos dyr. Hvorvidt rivastigmin udskilles i human mælk, vides ikke. Kvinder i behandling med rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på fertilitet eller forplantningsdygtighed hos rotter (se pkt. 5.3). Virkningerne af rivastigmin på human fertilitet er ukendte.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alzheimers sygdom kan medføre gradvis forringelse af køreegenskaber eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre svimmelhed og døsighed, specielt ved indledning af behandling eller øgning af dosis. Som følge heraf påvirker rivastigmin kun i ubetydelig eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør rivastigmin-behandlede demenspatienters evne til fortsat at køre bil eller betjene indviklede maskiner løbende vurderes af den behandlende læge.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er gastrointestinale, inklusive kvalme (38%) og opkastning (23%), særligt under dosistitrering. Kvindelige patienter i kliniske studier viste sig at være mere modtagelige end mandlige patienter med hensyn til gastrointestinale bivirkninger og vægttab.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger i tabel 1 og tabel 2 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne i tabel 1 er blevet akkumuleret hos patienter med Alzheimers demens, som har modtaget behandling med rivastigmin.

Tabel 1

Infektiøse og parasitære sygdomme Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring Meget almindelig Almindelig Ikke kendt	Anoreksi Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Meget sjælden Ikke kendt	Agitation Konfusion Angst Mareridt Søvnløshed Depression Hallucinationer Aggression, rastløshed
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Svimmelhed Hovedpine Somnolens Tremor Besvimelsesanfald Krampeanfald Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom) Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Angina pectoris Hjertearytmi (f.eks. bradykardi, atrioventrikulært blok, atrieflimren og takykardi) Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Sjælden Meget sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Mavesår og sår på tolvfingertarmen Gastrointestinal blødning Pankreatitis Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt. 4.4).
Lever og galdeveje Ikke almindelig Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstest Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Sjælden Ikke kendt	Hyperhidrose Udslæt Kløe, allergisk kontakteksem (dissemineret)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig Almindelig	Træthed og asteni Generel utilpashed

Ikke almindelig	Fald ved uheld
Undersøgelser Almindelig	Vægttab

Følgende bivirkninger er blevet observeret med rivastigmin-depotplaster: delirium, feber, nedsat appetit, urininkontinens (almindelig), psykomotorhyperaktivitet (ikke almindelig), erytem, urticaria, blærer, allergisk kontakteksem (ikke kendt).

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret fra kliniske studier med rivastigmin kapsler hos patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring Almindelig Almindelig	Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke kendt	Søvnløshed Angst Rastløshed Visuelle hallucinationer Depression Aggression
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Tremor Svimmelhed Somnolens Hovedpine Parkinsons sygdom (forværring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tandhjulsrigiditet Dystoni Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Bradykardi Atrieflimren Atrioventrikulært blok Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Almindelig Ikke almindelig	Hypertension Hypotension
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Hypersekretion af spyt
Lever og galdeveje Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Ikke kendt	Hyperhidrose Allergisk kontakteksem (dissemineret)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Fald Træthed og asteni Gangforstyrrelse Parkinson gangart

Følgende yderligere bivirkninger er blevet observeret i et studie af patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom, som er blevet behandlet med rivastigmin-depotplaster: uro (almindelig).

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers studie, der blev udført med rivastigmin hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom med præ-definerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer.

Tabel 3

Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totalt antal patienter i studiet	362 (100)	179 (100)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spytksekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevægelsesforstyrrelser	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnorm måde at gå på	5 (1,4)	0
Muskelstivhed	1 (0,3)	0
Balanceforstyrrelser	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stivhed	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering har ikke været forbundet med kliniske tegn eller symptomer, og næsten alle de pågældende patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer efter overdoseringen.

Kolinerg toksicitet er blevet rapporteret med muskarine symptomer, som er observeret med moderate forgiftningssymptomer, såsom pupilforsnævring, blussen, fordøjelsesforstyrrelser, herunder mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré, bradykardi, bronkospasme og forøget bronkial sekretion, hyperhidrose, ufrivillig vandladning og/eller afføring, tåresekretion, hypotension og forøget spytafsondring.

I mere alvorlige tilfælde er der blevet observeret nikotin-virkninger, såsom muskelslaphed, muskeltrækninger, krampeanfald og respirationsophør med muligt dødeligt udfald.

Derudover har der været post-marketing-indberetninger om svimmelhed, tremor, hovedpine, somnolens, forvirringstilstand, hypertension, hallucinationer og utilpashed.

Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og en acetylcholinesterasehæmning, som varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering ikke at indgive yderligere dosis af rivastigmin i de efterfølgende 24 timer. I tilfælde af overdosering, som efterfølges af svær kvalme og opkastning, bør anvendelse af antiemetika overvejes. Symptomatisk behandling for andre bivirkninger bør gives, hvis det skønnes nødvendigt.

Ved massiv overdosering kan atropin anvendes. En initial dosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængig af klinisk respons. Anvendelse af skopolamin som antidot kan ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation:Psykoanaleptika, kolinesterasehæmmer, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehæmmer af carbamattypen, som menes at lette kolinerg neurotransmission ved at nedsætte nedbrydningen af acetylcholin, som er frigjort af funktionelt intakte kolinerge neuroner. Følgelig har rivastigmin muligvis en forbedrende effekt på kolinergmedierede kognitive udfald af demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en peroral dosis på 3 mg aktiviteten af acetylcholinesterase (AChE) i CSF med ca. 40% inden for den første 1,5 time efter indgift. Enzymets aktivitet er tilbage på baseline-niveau ca. 9 timer efter, at den maksimale hæmmende effekt er opnået. Hos patienter med Alzheimers sygdom var rivastigmins hæmning af AChE i CSF afhængig af dosis op til 6 mg, der blev indgivet to gange daglig, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylcholinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin er blevet påvist ved brug af tre uafhængige og domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev vurderet med periodiske intervaller gennem 6 måneders behandlingsperioder. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (*Progressive Deterioration Scale*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender, og så videre). Patienterne i studiet havde en MMSE (Mini-Mental State Examination) score på 10-24.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible dosisundersøgelser ud af tre pivotale 26-ugers multicenterundersøgelser hos patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, er vist i Tabel 4 nedenfor. Klinisk relevant forbedring var i disse undersøgelser på forhånd defineret som en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, forbedring af CIBIC-Plus eller en forbedring på mindst 10% af PDS.

Ydermere er en post-hoc definition af respons vist i samme tabel. Den sekundære definition af respons krævede en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, ingen forværring af CIBIC-Plus og ingen forværring af PDS. Den gennemsnitlige aktuelle dagsdosis for responderende i 6-12 mg gruppen, der svarede til denne definition, var 9,3 mg. Det er vigtigt at bemærke, at de benyttede skalaer til sådanne målinger varierer, og at direkte sammenligninger af resultater for forskellige terapeutiske stoffer ikke er valide.

Tabel 4

	Patienter med klinisk signifikant respons (%)			
	Intention to Treat		Last Observation Carried Forward	
Måling af respons	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mindst 4-pointsforbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: mindst 10% forbedring	26***	17	30***	18
Mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog med ingen forværring af CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier af demens, der er associeret med Parkinsons sygdom

Effekten af rivastigmin ved demens, der er associeret med Parkinsons sygdom, er demonstreret i et 24-ugers multicenter, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret hovedstudie og dets 24-ugers open-label forlængelsesfase. Patienter, der var involveret i dette studie, havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10-24. Effekten blev fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Demens associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	(n=329) 23,8 $\pm$ 10,2 2,1 $\pm$ 8,2	(n=161) 24,3 $\pm$ 10,5 -0,7 $\pm$ 7,5	(n=329) ikke relevant 3,8 $\pm$ 1,4	(n=165) ikke relevant 4,3 $\pm$ 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		ikke relevant 0,007 ²	
ITT - LOCF population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	(n=287) 24,0 $\pm$ 10,3 2,5 $\pm$ 8,4	(n=154) 24,5 $\pm$ 10,6 -0,8 $\pm$ 7,5	(n=289) ikke relevant 3,7 $\pm$ 1,4	(n=158) ikke relevant 4,3 $\pm$ 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		ikke relevant <0,001 ²	

¹ ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en co-variat. En positiv ændring indikerer forbedring.

² Middeldata vist for belejlighed, kategorisk analyse, der blev udført ved brug af van Elteren-test
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward.

Selvom behandlingseffekten blev demonstreret i den samlede studiepopulation, indikerede data, at en større behandlingseffekt i forhold til placebo blev set i subgruppen af patienter med moderat demens, der var associeret med Parkinsons sygdom. Tilsvarende blev der observeret en større behandlingseffekt hos patienter med visuelle hallucinationer (se tabel 6).

Tabel 6

Demens, der er associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-C og Rivastigmin	ADAS-C og Placebo	ADAS-C og Rivastigmin	ADAS-C og Placebo
	Patienter med visuelle hallucinationer		Patienter uden visuelle hallucinationer	
ITT + RDO population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	(n=107) 25,4 $\pm$ 9,9 1,0 $\pm$ 9,2	(n=60) 27,4 $\pm$ 10,4 -2,1 $\pm$ 8,3	(n=220) 23,1 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 7,6	(n=101) 22,5 $\pm$ 10,1 0,1 $\pm$ 6,9
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Patienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Patienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	(n=87) 32,6 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 9,4	(n=44) 33,7 $\pm$ 10,3 -1,8 $\pm$ 7,2	(n=237) 20,6 $\pm$ 7,9 1,9 $\pm$ 7,7	(n=115) 20,7 $\pm$ 7,9 -0,2 $\pm$ 7,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som covariat. En positiv ændring indikerer forbedring.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rivastigmin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Alzheimers demens og demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivastigmin absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås på ca. 1 time. Som følge af rivastigmins reaktion med sit målenzym er stigningen i biotilgængelighed ca. 1,5 gange højere end forventet fra øgningen af dosis. Absolut biotilgængelighed efter en 3 mg dosis er ca. 36% $\pm$ 13%. Indgift af rivastigmin oral opløsningsmiddel med føde forsinket optagelsen (t_{max}) med 74 min, sænker C_{max} med 43% og øger AUC med ca. 9%.

Fordeling

Proteinbinding af rivastigmin er ca. 40%. Det krydser let blodhjernebarrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt (halveringstid i plasma er ca. 1 time), primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til den decarbamylerede metabolit. Denne metabolit viser in vitro minimal hæmning af acetylcholinesterase (<10%).

Resultater fra *in vitro*-undersøgelser viser, at der ikke forventes nogen farmakokinetisk interaktion med lægemidler, der metaboliseres af følgende cytokrom-isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 / 5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Resultater fra dyreundersøgelser viser, at cytokrom-P450 iso-enzym kun i ringe grad er involveret i rivastigmin-metabolisering. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 l/t efter en 0,2 mg intravenøs dosis og faldt til 70 l/t efter en 2,7 mg intravenøs dosis.

Elimination

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af ^{14}C -rivastigmin var renal udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den indgivne dosis udskilles med fæces. Der er ikke nogen akkumulering af rivastigmin eller decarbamyleret metabolit hos patienter med Alzheimers sygdom.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at brug af nikotin øger den orale clearance af rivastigmin med 23 % hos patienter med Alzheimers sygdom ($n = 75$ rygere og 549 ikke-rygere) efter orale kapsler med rivastigmin-doser på op til 12 mg/dag.

Ældre population

Selv om biotilgængeligheden for rivastigmin er højere hos ældre end hos yngre raske frivillige forsøgspersoner, viste undersøgelser af Alzheimerpatienter i alderen mellem 50 og 92 år ingen ændring i biotilgængelighed med alderen.

Nedsat leverfunktion

$C_{\max}$ for rivastigmin var cirka 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med mild til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion

$C_{\max}$ og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer; der var dog ingen ændringer af $C_{\max}$ og AUC for rivastigmin hos personer med svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kroniske toksicitetsundersøgelser af rotter, mus og hunde viste kun effekter, der var forbundet med en unormal høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen mål-organtoksicitet. Der blev ikke fundet nogen human sikkerhedsmargin i dyreforsøgene på grund af følsomheden af de anvendte dyremodeller.

Rivastigmin var ikke mutagen i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-test, på nær i en kromosomal Abberation Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10^4 gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo* Micronucleus-testen var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke et genotoksisk potentiale.

Der var ingen tegn på karcinogent potentiale i undersøgelser på mus og rotter ved den maksimalt tolererede dosis, selvom optagelsen af rivastigmin og dets metabolitter var lavere end den humane optagelse. Når mængde og koncentration af rivastigmin og dets metabolitter blev sat i relation til arealet af legemsoverfladen var det omtrent ækvivalent til den maksimalt anbefalede humane daglige dosis på 12 mg; ved sammenligning med maksimal human dosis blev der dog opnået en seksdobling af dosis hos dyr.

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælk hos dyr. Undersøgelser på gravide rotter og kaniner med peroral indgift af rivastigmin gav ingen indikation af et teratogent potentiale. Ved peroral indgift af rivastigmin på han- og hunrotter blev der ikke observeret bivirkninger hvad angår fertilitet eller forplantningsdygtighed hos hverken forældregenerationen eller afkom af forældrene.

I et kaninstudie blev der observeret et potentiale for mild øjen-/slimhindeirritation af rivastigmin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

- Natriumbenzoat (E 211)
- Citronsyre
- Natriumcitrat
- Vandopløselig quinolingult farve (E 104)
- Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Rivastigmine HEXAL oral opløsning skal anvendes inden 1 måned efter, at flasken er åbnet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i opretstående stilling.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type III brun glasflaske med børnesikret låg, isat rør med holder, hvori doseringssprøjten fastgøres. Flaske med 50 ml eller 120 ml. Den orale opløsning er pakket sammen med en oral doseringssprøjte i et plastikrør.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den doserede mængde opløsning skal udtages fra flasken ved hjælp af den vedlagte orale doseringssprøjte.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 11/12/2009

Dato for første fornyelse: 11/07/2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Hårde gelatinekapsler

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Oral opløsning

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Tyskland

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelloverbågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelloverbågning eller risikominimering) er nået.

Hvis der opstår sammenfald mellem datoerne for indsendelse af PSUR og opdatering af risikostyringsplanen, kan disse indsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ALU/PVC-BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 1,5 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes. Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALU/PVC-BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ALU/PVC-BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 3 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes. Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALU/PVC-BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ALU/PVC-BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 4,5 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes. Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALU/PVC-BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ALU/PVC-BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 6 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes. Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALU/PVC-BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HEXAL AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL GLASFLASKE
ETIKET TIL GLASFLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oral opløsning

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 2 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 ml oral opløsning

120 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter åbning: 1 måned

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
Opbevares i opretstående stilling.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kun for kartonæske:
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Kun for kartonæske:

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Kun for kartonæske:

PC

SN

NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårde kapsler

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårde kapsler

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårde kapsler

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårde kapsler

ivastigmin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivastigmine HEXAL
3. Sådan skal du tage Rivastigmine HEXAL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Rivastigmine HEXAL er rivastigmin.

Rivastigmine tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers sygdom eller demens, som skyldes Parkinsons sygdom, dør visse nerveceller i hjernen, hvilket fører til lave niveauer af acetylcholin-neurotransmitter (et stof, der gør det muligt for nerveceller at kommunikere med hinanden). Rivastigmine virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved at blokere disse enzymer, lader Rivastigmine HEXAL acetylcholin-niveauerne stige i hjernen, og det hjælper til at reducere symptomerne af Alzheimers sygdom og demens, som skyldes Parkinsons sygdom.

Rivastigmine HEXAL anvendes til behandling af hukommelsesproblemer hos patienter med Alzheimers sygdom og demens, som er en progressiv hjernesygdom, der lidt efter lidt påvirker hukommelse, intelligens og adfærd. Kapsler og miksturen kan også anvendes til behandling af demens hos voksne patienter med Parkinsons sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivastigmine HEXAL

Tag ikke Rivastigmine HEXAL

- hvis du er allergisk over for rivastigmin (det aktive stof i Rivastigmine HEXAL) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivastigmine HEXAL angivet i pkt. 6.
- hvis du tidligere har haft en hudreaktion, der tyder på allergisk kontakteksem forårsaget af rivastigmin.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen og ikke tage Rivastigmine HEXAL.

Advarsler og forholdsregler

Kontakt lægen, før du tager Rivastigmine HEXAL.

- hvis du har eller har haft en hjertelidelse såsom en uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls), QTc-forlængelse, en familieanamnese med QTc-forlængelse, torsade de pointes eller lavt kalium- eller magnesiumniveau i blodet.
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du har eller har haft nedsat nyrefunktion.
- hvis du har eller har haft nedsat leverfunktion.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Rivastigmine HEXAL i mere end tre dage, må du ikke tage den næste dosis, før du har talt med din læge.

Børn og unge

Der er ingen relevant brug af Rivastigmine HEXAL hos den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom.

Brug af anden medicin sammen med Rivastigmine HEXAL

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du må ikke tage Rivastigmine HEXAL samtidigt med andre lægemidler der har en virkning, der ligner Rivastigmine HEXALs. Rivastigmine HEXAL kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekramper og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Rivastigmine HEXAL må ikke indgives samtidig med metoclopramid (et lægemiddel, der bruges til at lindre eller forebygge kvalme og opkastning). Hvis de to lægemidler tages samtidig, kan det give problemer som f.eks. stive arme og ben og rysten i hænderne.

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Rivastigmine HEXAL, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Rivastigmine HEXAL kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Udvis forsigtighed, når Rivastigmine 1 HEXAL tages sammen med betablokkere (lægemidler såsom atenolol anvendes til behandling af forhøjet blodtryk, angina og andre hjertelidelser). Hvis de to lægemidler tages samtidig, kan det give problemer som f.eks. langsommere hjerterslag (bradykardi), der fører til besvimelse eller tab af bevidsthed.

Udvis forsigtighed, når Rivastigmine HEXAL tages sammen med andre lægemidler, der kan påvirke din hjerterytme eller dit hjertes elektriske system (QT-forlængelse).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at tage Rivastigmine HEXAL bedømmes op mod de mulige indvirkninger på dit ufødte barn. Rivastigmine HEXAL bør ikke tages under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Rivastigmine HEXAL.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Rivastigmine HEXAL kan give svimmelhed og døsighed, specielt i starten af behandlingen, eller når dosis øges. Hvis du føler dig svimmel eller træt, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

3. Sådan skal du tage Rivastigmine HEXAL

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Rivastigmine HEXAL du skal tage.

- Behandlingen starter normalt med en lav dosis.
- Din læge vil gradvist øge din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den højeste dosis, som bør tages, er 6 mg (svarende til 3 ml) to gange daglig.

Din læge vil løbende vurdere, om medicinen har den ønskede effekt. Din læge vil også holde øje med din vægt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Rivastigmine HEXAL i mere end tre dage, skal du tale med din læge, før du tager den næste dosis.

Brug af denne medicin

- Fortæl dine nærmeste, at du er i behandling med Rivastigmine HEXAL.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Tag Rivastigmine HEXAL to gange om dagen (morgen og aften) sammen med mad.
- Synk kapslerne hele sammen med væske.
- Kapslerne må hverken åbnes eller knuses.

Hvis du har taget for meget Rivastigmine HEXAL

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Rivastigmine HEXAL, end du har fået besked på, skal du sige det til din læge. Du kan have brug for lægehjælp. Nogle personer, som er kommet til at tage for meget Rivastigmine HEXAL, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

Hvis du har glemt at tage Rivastigmine HEXAL

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Rivastigmine HEXAL, skal du blot vente og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får dem.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

Meget almindelig (kan ramme flere end 1 patient ud af 10)

- Svimmelhed
- Appetitløshed
- Maveproblemer, såsom kvalme eller opkastning, diarré

Almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Angst
- Svedtendens
- Hovedpine
- Halsbrand
- Vægttab
- Mavesmerter
- Følelse af uro
- Træthed- eller svaghedsfornemmelse
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Nedsat appetit
- Mareridt

Ikke almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 100)

- Depression
- Søvnbesvær
- Besvimelsesanfald eller fald ved et uheld
- Ændringer i leverfunktionen

Sjælden (kan ramme 1 patient ud af 1.000)

- Brystmerter
- Udslæt, kløe
- Krampeanfald
- Mavesår eller sår på tarmen

Meget sjælden (kan ramme op til 1 patient ud af 10.000)

- Forhøjet blodtryk
- Urinvejsinfektion
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Hurtig eller langsom hjerterytme (puls)
- Blødning i tarmen – blod i afføringen eller ved opkastning
- Betændelse i bugspytkirtlen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonslignende symptomer – såsom muskelstivhed og bevægelsesbesvær

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Voldsom opkastning, der kan medføre hul (ruptur) i spiserøret
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Leversygdomme (gulfarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed og appetitløshed)
- Aggressiv adfærd, rastløshed
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Pisa-syndrom (en tilstand, der involverer ufrivillig muskelkontraktion med unormal bøjning af kroppen og hovedet til den ene side)

Patienter med demens og Parkinsons sygdom

Disse patienter får visse bivirkninger oftere. De får også visse andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Rysten
- Besvimelsesanfald
- Tilfældige fald

Almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Angst
- Rastløshed
- Langsom og hurtig hjerterytme (puls)
- Søvnbesvær
- For meget sved, dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerede bevægelser
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed, bevægelsesbesvær og muskelsvaghed

Sjælden (kan ramme op til en patient ud af 100)

- Uregelmæssig hjerterytme (puls), dårlig kontrol over bevægelser

Andre bivirkninger, der er set med depotplaster, og som kan forekomme ved brug af hårde kapsler:

Almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Feber
- Svær forvirring
- Urininkontinens (kan ikke holde tilstrækkelig mængde urin tilbage)

Ikke almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 100)

- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Allergisk reaktion hvor depotplaster blev brugt, som f.eks. blærer, hudinflammation.

Kontakt din læge, hvis sådanne symptomer opstår, da du muligvis har brug for lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med til at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Rivastigmine HEXAL efter den udløbsdato, der står på blisteren, flaskens etiket og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rivastigmine HEXAL indeholder:

- Aktivt stof: rivastigmin.
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidt silica, gelatine, gul jernoxid, rød jernoxid, titandioxid og shellac.

Hver Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsel indeholder 1,5 mg rivastigmin.

Hver Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsel indeholder 3 mg rivastigmin.

Hver Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsel indeholder 4,5 mg rivastigmin.

Hver Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsel indeholder 6 mg rivastigmin.

Rivastigmine HEXALs udseende og pakningsstørrelser

- Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårde kapsler, som indeholder et r hvidt til svagt gulligt pulver, har en gul hætte og en gul skal med "RIV 1,5 mg" præget med rødt på kapselskallen.
- Rivastigmine HEXAL 3 mg hårde kapsler, som indeholder et r hvidt til svagt gulligt pulver, har en orange hætte og en orange skal med "RIV 3 mg" præget med rødt på kapselskallen.
- Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårde kapsler, som indeholder et r hvidt til svagt gulligt pulver, har en r d hætte og en r d skal med "RIV 4,5 mg" præget med hvidt på kapselskallen.
- Rivastigmine HEXAL 6 mg hårde kapsler, som indeholder et r hvidt til svagt gulligt pulver, har en r d hætte og en orange skal med "RIV 6 mg" præget med rødt på kapselskallen.

De er pakket i blister, som findes i tre forskellige pakningsstørrelser (28, 56 eller 112 kapsler). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis tilgængelige.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

HEXAL AG
Industriestra e 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

Fremstiller

Novartis Farmac utica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Rivastigmine HEXAL, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

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

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

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 5628033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

Luxembourg/Luxemburg

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

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 BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC 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

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

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.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
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

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Tel: +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
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Hrvatska

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Rivastigmine HEXAL på Det Europæiske
Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oral opløsning

rivastigmin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det du skal vide, før du begynder at tage Rivastigmine HEXAL
3. Sådan skal du tage Rivastigmine HEXAL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Rivastigmine HEXAL er rivastigmin.

Rivastigmine tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers sygdom eller demens, som skyldes Parkinsons sygdom, dør visse nerveceller i hjernen, hvilket fører til lave niveauer af acetylkolin-neurotransmitter (et stof, der gør det muligt for nerveceller at kommunikere med hinanden). Rivastigmine virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylkolin: acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase. Ved at blokere disse enzymer, lader Rivastigmine HEXAL acetylkolinniveauerne stige i hjernen, og det hjælper til at reducere symptomerne af Alzheimers sygdom og demens, som skyldes Parkinsons sygdom.

Rivastigmine HEXAL anvendes til behandling af hukommelsesproblemer hos patienter med Alzheimers sygdom og demens, som er en progressiv hjernesygdom, der lidt efter lidt påvirker hukommelse, intelligens og adfærd. Kapsler og miksturen kan også anvendes til behandling af demens hos voksne patienter med Parkinsons sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivastigmine HEXAL

Tag ikke Rivastigmine HEXAL

- hvis du er allergisk over for rivastigmin (det aktive stof i Rivastigmine HEXAL) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivastigmine HEXAL angivet i pkt. 6.
- hvis du tidligere har haft en hudreaktion, der tyder på allergisk kontakteksem forårsaget af rivastigmin.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen og ikke tage Rivastigmine HEXAL.

Advarsler og forholdsregler

Kontakt lægen, før du tager Rivastigmine HEXAL

- hvis du har eller har haft en hjertelidelse såsom en uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls), QTc-forlængelse, en familieanamnese med QTc-forlængelse, torsade de pointes eller lavt

- kalium- eller magnesiumniveau i blodet.
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du har eller har haft nedsat nyrefunktion.
- hvis du har eller har haft nedsat leverfunktion.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Rivastigmine HEXAL i mere end tre dage, må du ikke tage den næste dosis, før du har talt med din læge.

Børn og unge

Der er ingen relevant brug af Rivastigmine HEXAL hos den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom.

Brug af anden medicin sammen med Rivastigmine HEXAL

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du må ikke tage Rivastigmine HEXAL samtidig med andre lægemidler, der har en virkning, der ligner Rivastigmine HEXALs. Rivastigmine HEXAL kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekramper og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Rivastigmine HEXAL må ikke indgives samtidig med metoclopramid (et lægemiddel, der bruges til at lindre eller forebygge kvalme og opkastning). Hvis de to lægemidler tages samtidig, kan det give problemer som f.eks. stive arme og ben og rysten i hænderne.

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Rivastigmine HEXAL, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Rivastigmine HEXAL kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Udvis forsigtighed, når Rivastigmine 1 HEXAL tages sammen med betablokkere (lægemidler såsom atenolol anvendes til behandling af forhøjet blodtryk, angina og andre hjertelidelser). Hvis de to lægemidler tages samtidig, kan det give problemer som f.eks. langsommere hjerteslag (bradykardi), der fører til besvimelse eller tab af bevidsthed.

Udvis forsigtighed, når Rivastigmine HEXAL tages sammen med andre lægemidler, der kan påvirke din hjerterytme eller dit hjertes elektriske system (QT-forlængelse).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at tage Rivastigmine HEXAL bedømmes op mod de mulige indvirkninger på dit ufødte barn. Rivastigmine HEXAL bør ikke tages under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Rivastigmine HEXAL.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Rivastigmine HEXAL kan give svimmelhed og døsighed, specielt i starten af behandlingen, eller når dosis øges. Hvis du føler dig svimmel eller træt, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

Rivastigmine HEXAL indeholder benzoat og natrium

Dette lægemiddel indeholder 1 mg natriumbenzoat pr. ml oral opløsning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml oral opløsning, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Rivastigmine HEXAL

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Rivastigmine HEXAL du skal tage.

- Behandlingen starter normalt med en lav dosis.
- Din læge vil gradvist øge din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den højeste dosis, som bør tages, er 6 mg (svarende til 3 ml) to gange daglig.

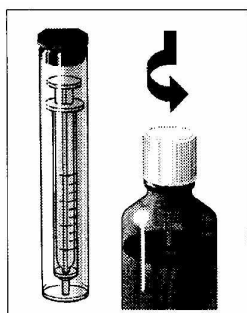
Din læge vil løbende vurdere, om medicinen har den ønskede effekt. Din læge vil også holde øje med din vægt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Rivastigmine HEXAL i mere end tre dage, skal du tale med din læge, før du tager den næste dosis.

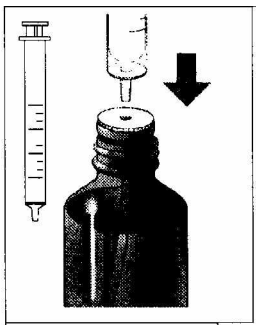
Brug af denne medicin

- Fortæl dine nærmeste, at du er i behandling med Rivastigmine HEXAL.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Tag Rivastigmine HEXAL to gange om dagen (morgen og aften) sammen med mad.

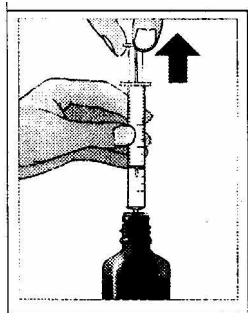
Sådan skal du tage denne medicin



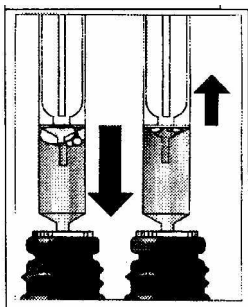
1. Klargøring af flaske og doseringssprøjte
 - Tag doseringssprøjten ud af det beskyttende hylster.
 - Tryk det børnesikrede låg ned og drej for at åbne flasken.



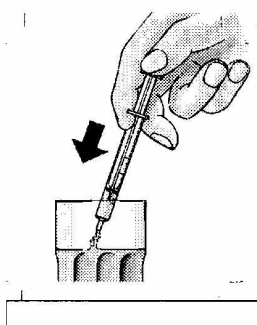
2. Påsætning af doseringssprøjten på flasken
- Sæt doseringssprøjtes spids ned i hullet i flaskens hvide gummilukke.



3. Fyldning af doseringssprøjten
- Træk stemplet opad, indtil det når målestregen for den dosis, din læge har foreskrevet.



4. Fjernelse af luftbobler
- Træk sprøjtestemplet et par gange frem og tilbage for at fjerne eventuelle store luftbobler.
 - Tilstedeværelse af små luftbobler er uden betydning og vil ikke påvirke doseringen.
 - Kontrollér, at dosis stadig er korrekt.
 - Fjern derefter doseringssprøjten fra flasken.



5. Indtagelse af medicin
- Indtag din medicin direkte fra doseringssprøjten.
 - Du kan også blande din medicin i et lille glas vand. Omrør og drik hele blandingen.



6. Efter brug af doseringssprøjten
- Tør sprøjtes yderside af med rent papir.
 - Læg derefter doseringssprøjten tilbage i det beskyttende hylster.
 - Luk flasken med det børnesikrede låg.

Hvis du har taget for meget Rivastigmine HEXAL

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Rivastigmine HEXAL, end du har fået besked på, skal du sige det til din læge. Du kan have brug for lægehjælp. Nogle personer, som er kommet til at tage for meget Rivastigmine HEXAL, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

Hvis du har glemt at tage Rivastigmine HEXAL

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Rivastigmine HEXAL, skal du blot vente og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

Meget almindelig (kan ramme flere end 1 patient ud af 10)

- Svimmelhed
- Appetitløshed
- Maveproblemer, såsom kvalme eller opkastning, diarré

Almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Angst
- Svedtendens
- Hovedpine
- Halsbrand
- Vægttab
- Mavesmerter
- Følelse af uro
- Træthed- eller svaghedsfornemmelse
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Nedsat appetit
- Mareridt

Ikke almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 100)

- Depression
- Søvnbesvær
- Besvimelsesanfald eller fald ved et uheld
- Ændringer i leverfunktionen

Sjælden (kan ramme 1 patient ud af 1.000)

- Brystsmerter
- Udslæt, kløe
- Krampeanfald
- Mavesår eller sår på tarmen

Meget sjælden (kan ramme 1 patient ud af 10.000)

- Forhøjet blodtryk
- Urinvejsinfektion
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Hurtig eller langsom hjerterytme (puls)
- Blødning i tarmen – blod i afføringen eller ved opkastning
- Betændelse i bugspytkirtlen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed og bevægelsesbesvær

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Voldsom opkastning, der kan medføre hul (ruptur) i spiserøret
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Leversygdomme (gulfarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed og appetitløshed)
- Aggressiv adfærd, rastløshed
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Pisa-syndrom (en tilstand, der involverer ufrivillig muskelkontraktion med unormal bøjning af kroppen og hovedet til den ene side)

Patienter med demens og Parkinsons sygdom

Disse patienter får visse bivirkninger oftere. De får også visse andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Rysten
- Besvimelsesanfald
- Tilfældige fald

Almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Angst
- Rastløshed
- Langsom og hurtig hjerterytme (puls)
- Søvnbesvær
- For meget spyt, dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerede bevægelser
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed, bevægelsesbesvær og muskelsvaghed

Sjælden (kan ramme op til 1 patient ud af 100)

- Uregelmæssig hjerterytme (puls), dårlig kontrol over bevægelser

Andre bivirkninger, der er set med depotplaster, og som kan forekomme ved brug af oral opløsning:

Almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 10)

- Feber
- Svær forvirring
- Urininkontinens (kan ikke holde tilstrækkelig mængde urin tilbage)

Ikke almindelig (kan ramme op til 1 patient ud af 100)

- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Allergisk reaktion hvor depotplaster blev brugt, som f.eks. blærer, hudinflammation

Kontakt din læge, hvis sådanne symptomer opstår, da du muligvis har brug for lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger, kan du hjælpe med til at give mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Rivastigmine HEXAL

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Rivastigmine HEXAL efter den udløbsdato, der står på flaskens etiket og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i opretstående stilling.

Rivastigmine HEXAL oral opløsning skal anvendes inden for 1 måned efter, at flasken er åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rivastigmine HEXAL indeholder:

- Aktivt stof: rivastigmin. Hver ml indeholder rivastigminhydrogentartrat, der svarer til 2 mg rivastigmin base.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumbenzoat, citronsyre, natriumcitrat, vandopløselig quinolingult farve (E 104) og rensed vand. Se punkt 2 "Rivastigmine Hexal indeholder benzoat og natrium"

Rivastigmine HEXALs udseende og pakningstørrelse

Rivastigmine HEXAL oral opløsning leveres som 50 ml eller 120 ml klar gul opløsning (2 mg/ml base) i en brun glasflaske med børnesikret låg med tætningsindsats, isat rør med holder, hvori doseringssprøjten fastgøres. Den orale opløsning er pakket sammen med en oral doseringssprøjte i et plastikrør.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Tyskland

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

Spanien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Rivastigmine HEXAL, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
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 Kaupmaannahöfn S
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
Γιλντίτζ 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Portugal

Sandoz Farmacéutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
România
Tel: +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 Köpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000400
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 Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

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

Hrvatska

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for rivastigmin er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på litteraturdata, der antyder en årsagssammenhæng mellem rivastigmin og pleurothotonus, som rapporterer enten positiv dechallenge og/eller rechallenge, herunder et dosis/effekt-forhold i nogle tilfælde, og i betragtning af en potentiel klasseeffekt, anbefales det at ændre produktinformationen for produkter indeholdende rivastigmin i overensstemmelse hermed til at omfatte bivirkningen "pleurothotonus", også kendt som Pisa-syndrom.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for rivastigmin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende rivastigmin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.