

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg hårde kapsler  
Rivastigmine Sandoz 3 mg hårde kapsler  
Rivastigmine Sandoz 4,5 mg hårde kapsler  
Rivastigmine Sandoz 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 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 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 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 butylkolinesterase-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 indvirkning 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 koreegenskaber 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**

|                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b><br>Meget sjælden                                                                                                    | Urinvejsinfektion                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Metabolisme og ernæring</b><br>Meget almindelig<br>Almindelig<br>Ikke kendt                                                                                | Anoreksi<br>Nedsat appetit<br>Dehydrering                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Psyriske forstyrrelser</b><br>Almindelig<br>Almindelig<br>Almindelig<br>Almindelig<br>Ikke almindelig<br>Ikke almindelig<br>Meget sjælden<br>Ikke kendt    | Agitation<br>Konfusion<br>Angst<br>Mareridt<br>Søvnløshed<br>Depression<br>Hallucinationer<br>Aggression, rastløshed                                                                                                                            |
| <b>Nervesystemet</b><br>Meget almindelig<br>Almindelig<br>Almindelig<br>Almindelig<br>Ikke almindelig<br>Sjælden<br>Meget sjælden<br>Ikke kendt               | Svimmelhed<br>Hovedpine<br>Somnolens<br>Tremor<br>Besvimelsesanfald<br>Krampeanfald<br>Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom)<br>Pleurothotonus (Pisa-syndrom)                                                  |
| <b>Hjerte</b><br>Sjælden<br>Meget sjælden<br>Ikke kendt                                                                                                       | Angina pectoris<br>Hjertearytmi (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi)<br>Syg sinus-syndrom                                                                                                                    |
| <b>Vaskulære sygdomme</b><br>Meget sjælden                                                                                                                    | Hypertension                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b><br>Meget almindelig<br>Meget almindelig<br>Meget almindelig<br>Almindelig<br>Sjælden<br>Meget sjælden<br>Meget sjælden<br>Ikke kendt | Kvalme<br>Opkastning<br>Diarré<br>Abdominale smerter og dyspepsi<br>Mavesår og sår på tolvfingertarmen<br>Gastrointestinal blødning<br>Pankreatitis<br>Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt. 4.4). |
| <b>Lever og galdeveje</b><br>Ikke almindelig<br>Ikke kendt                                                                                                    | Forhøjede leverfunktionstest<br>Hepatitis                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                               |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Hud og subkutane væv</b><br>Almindelig<br>Sjælden<br>Ikke kendt                                            | Hyperhidrose<br>Udslæt<br>Kløe, allergisk kontakteksem (dissemineret) |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b><br>Almindelig<br>Almindelig<br>Ikke almindelig | Træthed og asteni<br>Generel utilpashed<br>Fald                       |
| <b>Undersøgelser</b><br>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 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**

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

|                                                                                                                              |                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Hud og subkutane væv</b><br>Almindelig<br>Ikke kendt                                                                      | Hyperhidrose<br>Allergisk kontakteksem (dissemineret)              |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b><br>Meget almindelig<br>Almindelig<br>Almindelig<br>Almindelig | Fald<br>Træthed og asteni<br>Gangforstyrrelse<br>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**

| <b>Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom</b> | <b>Rivastigmin<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 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 spyttsekretion                                                                                                                                                    | 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 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, 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 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<br>6-12 mg<br>N=473               | Placebo<br>N=472 | Rivastigmin<br>6-12 mg<br>N=379  | Placebo<br>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<br>Rivastigmin                  | ADAS-Cog<br>Placebo | ADCS-CGIC<br>Rivastigmin             | ADCS-CGIC<br>Placebo |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|
| <b>ITT + RDO population</b>                           | (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                   | <b>2,1 ± 8,2</b>                         | -0,7 ± 7,5          | <b>3,8 ± 1,4</b>                     | 4,3 ± 1,5            |
| Justeret behandlingsforskel<br>p-værdi versus placebo | 2,88 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup> |                     | ikke relevant<br>0,007 <sup>2</sup>  |                      |
| <b>ITT - LOCF population</b>                          | (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                   | <b>2,5 ± 8,4</b>                         | -0,8 ± 7,5          | <b>3,7 ± 1,4</b>                     | 4,3 ± 1,5            |
| Justeret behandlingsforskel<br>p-værdi versus placebo | 3,54 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup> |                     | ikke relevant<br><0,001 <sup>2</sup> |                      |

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

<sup>2</sup> 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**

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

<sup>1</sup> 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 forsinker 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 acetylkolinesterase (<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 udskillellesvej. Efter indgift af <sup>14</sup>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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sup>4</sup> 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 potentiale for en mild øjen-/slimhindeirritation af rivastigmin.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg hårde kapsler:

Kapselskal:

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

Kapselindhold:

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

Trykblæk:

- Shellac
- Rød jernoxid (E172)

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 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 blåt folielåg med 14 kapsler. Hver æske indeholder 2, 4 eller 8 blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg hårde kapsler:

EU/1/09/599/001

EU/1/09/599/002

EU/1/09/599/003

Rivastigmine Sandoz 3 mg hårde kapsler:

EU/1/09/599/005

EU/1/09/599/006

EU/1/09/599/007

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg hårde kapsler:

EU/1/09/599/009

EU/1/09/599/010

EU/1/09/599/011

Rivastigmine Sandoz 6 mg hårde kapsler:  
EU/1/09/599/013  
EU/1/09/599/014  
EU/1/09/599/015

**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 Sandoz 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 tålt 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 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 Sandoz 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 Sandoz 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 indvirkning 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**

|                                                           |                   |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Infektiøse og parasitære sygdomme</b><br>Meget sjælden | Urinvejsinfektion |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|

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

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

**Tabel 3**

| <b>Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom</b> | <b>Rivastigmin<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 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 spyttsekretion                                                                                                                                                    | 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, der er 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 nikotinvirkninger, 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 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, polinesterasehæmmer, 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. Enzyms 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<br>6–12 mg<br>N=473               | Placebo<br>N=472 | Rivastigmin<br>6–12 mg<br>N=379  | Placebo<br>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                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>ITT + RDO population</b><br>Gennemsnitlig baseline ± SD<br>Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD  | (n=329)<br>23,8 ± 10,2<br><b>2,1 ± 8,2</b> | (n=161)<br>24,3 ± 10,5<br>-0,7 ± 7,5 | (n=329)<br>ikke relevant<br><b>3,8 ± 1,4</b> | (n=165)<br>ikke relevant<br>4,3 ± 1,5 |
| Justeret behandlingsforskel<br>p-værdi versus placebo                                              | 2,88 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup>   |                                      | ikke relevant<br>0,007 <sup>2</sup>          |                                       |
| <b>ITT - LOCF population</b><br>Gennemsnitlig baseline ± SD<br>Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD | (n=287)<br>24,0 ± 10,3<br><b>2,5 ± 8,4</b> | (n=154)<br>24,5 ± 10,6<br>-0,8 ± 7,5 | (n=289)<br>ikke relevant<br><b>3,7 ± 1,4</b> | (n=158)<br>ikke relevant<br>4,3 ± 1,5 |
| Justeret behandlingsforskel<br>p-værdi versus placebo                                              | 3,54 <sup>1</sup><br><0,001 <sup>1</sup>   |                                      | ikke relevant<br><0,001 <sup>2</sup>         |                                       |

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

<sup>2</sup> 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                       |                                             |
| <b>ITT + RDO population</b><br>Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD<br>Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD | (n=107)<br>25,4 $\pm$ 9,9<br><b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b> | (n=60)<br>27,4 $\pm$ 10,4<br>-2,1 $\pm$ 8,3 | (n=220)<br>23,1 $\pm$ 10,4<br><b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b> | (n=101)<br>22,5 $\pm$ 10,1<br>0,1 $\pm$ 6,9 |
| Justeret behandlingsforskel<br>p-værdi versus placebo                                                     | 4,27 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                      |                                             | 2,09 <sup>1</sup><br>0,015 <sup>1</sup>                       |                                             |
|                                                                                                           | Patienter med moderat demens (MMSE 10-17)                    |                                             | Patienter med mild demens (MMSE 18-24)                        |                                             |
| <b>ITT + RDO population</b><br>Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD<br>Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD | (n=87)<br>32,6 $\pm$ 10,4<br><b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b> | (n=44)<br>33,7 $\pm$ 10,3<br>-1,8 $\pm$ 7,2 | (n=237)<br>20,6 $\pm$ 7,9<br><b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>  | (n=115)<br>20,7 $\pm$ 7,9<br>-0,2 $\pm$ 7,5 |
| Justeret behandlingsforskel<br>p-værdi versus placebo                                                     | 4,73 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                      |                                             | 2,14 <sup>1</sup><br>0,010 <sup>1</sup>                       |                                             |

<sup>1</sup> 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  $^{14}\text{C}$ -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 potentiale for en mild øjen-/slimhindeirritation af rivastigmin.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

- Natriumbenzoat
- Citronsyre

- Natriumcitrat
- Vandopløselig quinolingult farve (E 104)
- Renset vand

## **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Rivastigmine Sandoz 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/599/017  
EU/1/09/599/018

## **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 de fremstillere, der er ansvarlige 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**

### *Lægemiddelovervågningssystem*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, præsenteret i Modul 1.8.1. af ansøgningen om markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer, før og under markedsføringen af lægemidlet.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

PSUR-cyklussen for Rivastigmine Sandoz skal følge den, der gælder for kryds-reference-produktet Exelon, indtil andet specificeres.

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

Ikke relevant.

Risikostyringsplan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende 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 (lægemiddelovervågning 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 Sandoz 1,5 mg hårde kapsler

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/599/001  
EU/1/09/599/002  
EU/1/09/599/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 1,5 mg hårde kapsler

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH

**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 Sandoz 3 mg hårde kapsler

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**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 HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/599/005  
EU/1/09/599/006  
EU/1/09/599/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 3 mg hårde kapsler

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**TIL ALU/PVC-BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg hårde kapsler  
rivastigmin (som hydrogentartrat)

**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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/599/009  
EU/1/09/599/010  
EU/1/09/599/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 4,5 mg hårde kapsler

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH

**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 Sandoz 6 mg hårde kapsler

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**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. 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/599/013  
EU/1/09/599/014  
EU/1/09/599/015

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 6 mg hårde kapsler

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH

**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 Sandoz 2 mg/ml oral opløsning

rivastigmin (som hydrogentartrat)

**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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/599/017  
EU/1/09/599/018

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

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

*Kun for kartonæske:*  
Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

*Kun for kartonæske:*

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

*Kun for kartonæske:*

PC

SN

NN

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Rivastigmin Sandoz 1,5 mg hårde kapsler**

**Rivastigmin Sandoz 3 mg hårde kapsler**

**Rivastigmin Sandoz 4,5 mg hårde kapsler**

**Rivastigmin Sandoz 6 mg hårde kapsler**

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 skal du vide, før du begynder at tage Rivastigmin Sandoz
3. Sådan skal du tage Rivastigmin Sandoz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Rivastigmin Sandoz
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

Det aktive stof i Rivastigmin Sandoz er rivastigmin.

Rivastigmin 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). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylkolin: acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase. Ved at blokere disse enzymer, lader Rivastigmin Sandoz acetykolinniveauerne stige i hjernen, og det hjælper til at reducere symptomerne af Alzheimers sygdom og demens, som skyldes Parkinsons sygdom.

Rivastigmine Sandoz 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 Rivastigmin Sandoz**

### **Tag ikke Rivastigmin Sandoz**

- hvis du er allergisk over for rivastigmin (det aktive stof i Rivastigmin Sandoz) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel 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 din læge og ikke tage Rivastigmin Sandoz.

## **Advarsler og forholdsregler**

Kontakt lægen, før du tager Rivastigmin Sandoz

- 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 Sandoz 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 Rivastigmin Sandoz hos den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom.

## **Brug af anden medicin sammen med Rivastigmin Sandoz**

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 Sandoz samtidigt med andre lægemidler der har en virkning, der ligner Rivastigmine Sandoz. Rivastigmine Sandoz kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekrampe og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Rivastigmine Sandoz kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Udvis forsigtighed, når Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 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 Rivastigmin Sandoz holdes op imod de mulige indvirkninger på dit ufødte barn. Rivastigmin Sandoz bør ikke tages under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Du bør ikke amme mens du er under behandling med Rivastigmine Sandoz.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Rivastigmine Sandoz 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 Rivastigmin Sandoz**

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 Sandoz 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 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 Sandoz 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 Sandoz.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Tag Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz**

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Rivastigmine Sandoz, 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 Sandoz, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

#### **Hvis du har glemt at tage Rivastigmine Sandoz**

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Rivastigmine Sandoz, 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 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 parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed og bevægelsesbesvær

**Ikke kendt** (hyppighed 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 flere end 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 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 af Rivastigmine Sandoz**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Rivastigmin Sandoz efter den udløbsdato, der står på blisteren, flasken 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, toiletet eller skraldespanden.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Rivastigmine Sandoz indeholder:**

- Aktivt stof: rivastigmin.

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

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

Hver Rivastigmine Sandoz 3 mg kapsel indeholder 3 mg rivastigmin.

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

Hver Rivastigmine Sandoz 6 mg kapsel indeholder 6 mg rivastigmin.

#### **Rivastigmine Sandoz' udseende og pakningsstørrelser**

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

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

#### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

#### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Rivastigmine Sandoz, 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

**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 56,  
28033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856  
registros.spain@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

**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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Tel: + 43 (0)53382000

**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 Kaupmaannahöfn S  
Danmörk  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**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  
Puh: +358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz 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 Sandoz på Det Europæiske  
Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Rivastigmine Sandoz 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, også 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 Sandoz
3. Sådan skal du tage Rivastigmine Sandoz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Det aktive stof i Rivastigmine Sandoz er rivastigmin.

Rivastigmin 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). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylkolin: acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase. Ved at blokere disse enzymer, lader Rivastigmin Sandoz acetylkolinniveauerne stige i hjernen, og det hjælper til at reducere symptomerne af Alzheimers sygdom og demens, som skyldes Parkinsons sygdom.

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz**

##### **Tag ikke Rivastigmine Sandoz**

- hvis du er allergisk over for rivastigmin (det aktive stof i denne medicin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz.

##### **Advarsler og forholdsregler**

Kontakt lægen, før du tager Rivastigmine Sandoz

- 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 Sandoz 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 Sandoz hos den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom.

### **Brug af anden medicin sammen med Rivastigmine Sandoz**

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 Sandoz samtidig med andre lægemidler, der har en virkning, der er sammenlignelig med Rivastigmine Sandoz. Rivastigmine Sandoz kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekramper og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Rivastigmine Sandoz kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Udvis forsigtighed, når Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 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, 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 Sandoz holdes op imod de mulige indvirkninger på dit ufødte barn. Rivastigmine Sandoz bør ikke tages under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Du bør ikke amme mens du er i behandling med Rivastigmine Sandoz

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Rivastigmine Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz

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

### Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Rivastigmine Sandoz 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.

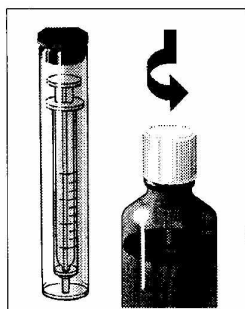
Din læge vil løbende vurdere, om medicinen har den ønskede effekt. Din læge vil også holde øje med din vægt, så længe du tager denne medicin.

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

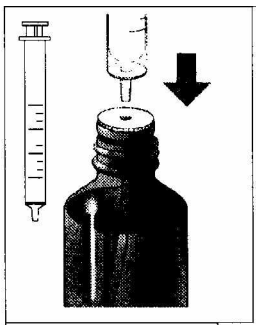
### Brug af denne medicin

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

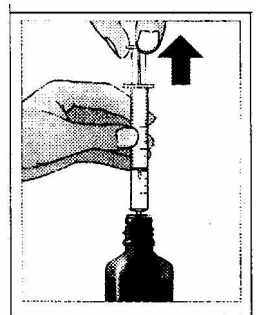
### Sådan skal du tage denne medicin



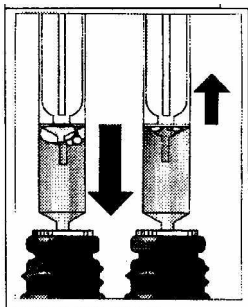
1. Klargøring af flaske og doseringssprøjte  
Tag doseringssprøjten ud af det beskyttende hylster.  
Tryk det børnesikrede låg ned og drej for at åbne flasken.



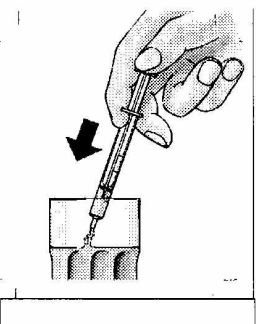
2. Påsætning af doseringssprøjten på flasken  
Sæt doseringssprøjten spids ned i hullet i flaskens hvide gummilukke.



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 sprøjten 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 Sandoz**

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Rivastigmine Sandoz, 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 Sandoz, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

### **Hvis du har glemt at tage Rivastigmine Sandoz**

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Rivastigmine Sandoz, 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 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 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 flere end 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** (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 Sandoz efter den udløbsdato, der står på flasken 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.

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

Opbevares i opretstående stilling.

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Rivastigmine Sandoz 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 rensset vand.

### **Rivastigmine Sandoz' udseende og pakningstørrelser**

Rivastigmine Sandoz 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

### **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 Sandoz, 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  
E-mail: service@hexal.com

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
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)1 486 96 22

**Ελλάδα**

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

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A  
Centro Empresarial Parque Norte  
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble  
E-28033 Madrid  
Tel: +34 91 602 30 62  
registros.spain@sandoz.com

**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 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd  
Γιλντίτζ31-3042 Λεμεσός  
Τηλέφωνο: 00357 25372425  
Φαξ: 00357 25376400  
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

**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

**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  
Tanska/Danmark  
Puh: +358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**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 Rivastigmine Sandoz 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.