

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG 1
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

Hvid hætte præget med "R" og hvid skal præget med "1.5"

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 indgivelsesmåde

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. Rivastigmintterapi bør kun påbegyndes, hvis der er en plejegendende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

Rivastigmin skal indtages to gange dagligt sammen med henholdsvis morgen- og aftenmåltid. Kapslerne skal synkes hele.

Initialdosis

1,5 mg to gange dagligt.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange dagligt. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange dagligt. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange dagligt 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 dagligt; 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 dagligt.

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 dagligt. 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 nogle dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange dagligt. 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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4).

Børn

Rivastigmin bør ikke anvendes til børn.

4.3 Kontraindikationer

Anvendelsen af dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med

- overfølsomhed over for det aktive stof, andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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 afsnit 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør afsnit 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 afsnit 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 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). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Rivastigmin Teva kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt 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 succinylkolinotypen under anæstesi. Det anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesi-middel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika, og det kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet.

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

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. Der blev ikke observeret effekt på fertiliteten eller fosterudviklingen hos rotter og kaniner undtaget doser, der medførte maternal toksicitet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 har rivastigmin en mild eller moderat indvirkning på 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

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.

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

Bivirkningerne i tabel 1 er ordnet ifølge MedDRA-systemorganklasser og frekvenskategorier. Frekvenskategorier defineres under anvendelse af følgende konvention: 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).

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi
Ikke kendt	Dehydrering
Psyriske forstyrrelser	
Almindelig	Agitation
Almindelig	Konfusion
Almindelig	Angst
Ikke almindelig	Søvnløshed
Ikke almindelig	Depression

Meget sjælden	Hallucinationer
Ikke kendt	Aggression, rastløshed
Nervesystemet	
Meget almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Tremor
Ikke almindelig	Besvimelsesanfald
Sjælden	Krampeanfald
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom)
Hjerte	
Sjælden	Angina pectoris
Meget sjælden	Kardielle arrhythmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi)
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme	
Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Meget almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjælden	Mavesår og sår på tolvfingertarmen
Meget sjælden	Gastrointestinal blødning
Meget sjælden	Pankreatitis
Ikke kendt	Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt 4.4).
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig	Forhøjede leverfunktionstest
Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Sjælden	Udslæt
Ikke kendt	Pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Generel utilpashed

Ikke almindelig	Fald
Undersøgelser	
Almindelig	Vægttab

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret hos patienter, som modtog behandling med rivastigmin, og som havde demens, der var associeret med Parkinsons sygdom.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Anoreksi
Almindelig	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Søvnløshed
Almindelig	Angst
Almindelig	Rastløshed
Ikke kendt	Aggression
Nervesystemet	
Meget almindelig	Tremor
Almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Forværring af Parkinsons sygdom
Almindelig	Bradykinesi
Almindelig	Dyskinesi
Ikke almindelig	Dystoni
Hjerte	
Almindelig	Bradykardi
Ikke almindelig	Atrieflimren
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspesi
Almindelig	Hypersekretion af spyt
Lever og galdeveje	

Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Muskelrigiditet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers kliniske 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

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

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. I de tilfælde, hvor der er set symptomer, har disse omfattet kvalme, opkastning og diarré, hypertension eller hallucinationer. På grund af kolinesterasehæmmeres kendte vagotoniske effekt på hjerterytmen kan der også forekomme bradykardi og/eller synkope. Der har været et tilfælde af indtagelse af 46 mg; efter traditionel behandling kom patienten sig fuldstændigt inden for 24 timer.

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: 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 dagligt, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylkolinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske undersøgelser 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 (en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender og så videre).

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

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible

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

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

Tabel 4

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

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

Kliniske undersøgelser 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 er blevet fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

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

24 uger $\pm$ SD			
Justeret behandlingsforskel	3,54 ¹	ikke relevant	
p-værdi versus placebo	<0,001 ¹	<0,001 ²	

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

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

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

Tabel 6

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

Metabolisering

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* og dyreundersøgelser viser, at cytokrom-P450-isoenzymer 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.

Udskillelse

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af ¹⁴C-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.

Ældre patienter

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.

Personer med 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.

Personer med 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 Prækliniske 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 aberrationstest i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10⁴ gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo* Micronucleus-testen var negativ.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet 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 eksponeringen for 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose
Siliciumdioxid, kolloid
Magnesiumstearat

Kapselskal

Titandioxid (E171)
Gelatine
Farve til tryk (prægning) – Black S-1-17822/S-1-17823
Shellac-glasur-45 %
Sort jernoxid
Ammoniumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- HDPE-tabletbeholder med polypropylenlåg og indre tætningsanordning: 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i transparente PVC/Alu-blistere til udtrykning
- 50 x 1 kapsler i perforerede enhedsdosis-PVC/Alu-blistere til udtrykning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

17/04/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

Hudfarvet hætte præget med "R" og hudfarvet skal præget med "3"

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 indgivelsesmåde

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 plejegyvende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

Rivastigmin skal indtages to gange dagligt sammen med henholdsvis morgen- og aftenmåltid. Kapslerne skal synkes hele.

Initialdosis

1,5 mg to gange dagligt.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange dagligt. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange dagligt. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange dagligt 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 dagligt; 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 dagligt.

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 dagligt. 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 nogle dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange dagligt. 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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4).

Børn

Rivastigmin bør ikke anvendes til børn.

4.3 Kontraindikationer

Anvendelsen af dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med

- overfølsomhed over for det aktive stof, andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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 afsnit 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør afsnit 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 afsnit 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 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). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Rivastigmin Teva kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt 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 anæstesi-middel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika, og det kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet.

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

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. Der blev ikke observeret effekt på fertiliteten eller fosterudviklingen hos rotter og kaniner undtaget doser, der medførte maternal toksicitet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 har rivastigmin en mild eller moderat indvirkning på 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

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.

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

Bivirkningerne i tabel 1 er ordnet ifølge MedDRA-systemorganklasser og frekvenskategorier. Frekvenskategorier defineres under anvendelse af følgende konvention: 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).

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi
Ikke kendt	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Agitation
Almindelig	Konfusion
Almindelig	Angst

Ikke almindelig	Søvnløshed
Ikke almindelig	Depression
Meget sjælden	Hallucinationer
Ikke kendt	Aggression, rastløshed
Nervesystemet	
Meget almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Tremor
Ikke almindelig	Besvimelsesanfald
Sjælden	Krampeanfald
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom)
Hjerte	
Sjælden	Angina pectoris
Meget sjælden	Kardielle arrhythmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, arteriel flimren og takykardi)
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme	
Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Meget almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjælden	Mavesår og sår på tolvfingertarmen
Meget sjælden	Gastrointestinal blødning
Meget sjælden	Pankreatitis
Ikke kendt	Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt 4.4).
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig	Forhøjede leverfunktionstest
Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Sjælden	Udslæt
Ikke kendt	Pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	

Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Generel utilpashed
Ikke almindelig	Fald
Undersøgelser	
Almindelig	Vægttab

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret hos patienter, som modtog behandling med rivastigmin, og som havde demens, der var associeret med Parkinsons sygdom.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Anoreksi
Almindelig	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Søvnløshed
Almindelig	Angst
Almindelig	Rastløshed
Ikke kendt	Aggression
Nervesystemet	
Meget almindelig	Tremor
Almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Forværring af Parkinsons sygdom
Almindelig	Bradykinesi
Almindelig	Dyskinesi
Ikke almindelig	Dystoni
Hjerte	
Almindelig	Bradykardi
Ikke almindelig	Atrieflimren
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspesi

Almindelig	Hypersekretion af spyt
Lever og galdeveje	
Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Muskelrigiditet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers kliniske 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

Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totalt antal patienter i studiet	362 (100)	179 (100)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spytsekretion	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

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. I de tilfælde, hvor der er set symptomer, har disse omfattet kvalme, opkastning og diarré, hypertension eller hallucinationer. På grund af kolinesterasehæmmers kendte vagotoniske effekt på hjerterytmen kan der også forekomme bradykardi og/eller synkope. Der har været et tilfælde af indtagelse af 46 mg; efter traditionel behandling kom patienten sig fuldstændigt inden for 24 timer.

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: 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. 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 dagligt, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylkolinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske undersøgelser 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 (en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender og så videre).

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

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

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

Tabel 4

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

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

Kliniske undersøgelser 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 er blevet fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

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

ITT - LOCF population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	ikke relevant	ikke relevant
Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justeret behandlingsforskel	3,54 ¹		ikke relevant	
p-værdi versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

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

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

Tabel 6

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

Metabolisering

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* og dyreundersøgelser viser, at cytokrom-P450-isoenzymer 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.

Udskillelse

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af ¹⁴C-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.

Ældre patienter

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.

Personer med 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.

Personer med 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 Prækliniske 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 aberrationstest i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10⁴ gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo*-Micronucleus-testen var negativ.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet 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 eksponeringen for 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Siliciumdioxid, kolloid

Magnesiumstearat

Kapselskal

Rød jernoxid (E 172)

Gul jernoxid (E 172)

Titandioxid

Gelatine

Farve til tryk (prægning) – Black S-1-17822/S-1-17823

Shellac-glasur-45 %

Sort jernoxid

Ammoniumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser

- HDPE-tabletbeholder med polypropylenlåg og indre tætningsanordning: 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i transparente PVC/Alu-blister til udtrykning
- 50 x 1 kapsler i perforerede enhedsdosis-PVC/Alu-blister til udtrykning

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/001

EU/1/09/513/002

EU/1/09/513/003

EU/1/09/513/004

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

17/04/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

Orange hætte præget med "R" og orange skal præget med "4.5"

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 indgivelsesmåde

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.

Rivastigmin skal indtages to gange dagligt sammen med henholdsvis morgen- og aftenmåltid. Kapslerne skal synkes hele.

Initialdosis

1,5 mg to gange dagligt.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange dagligt. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange dagligt. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange dagligt 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 dagligt; 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 dagligt.

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 dagligt. 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 nogle dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange dagligt. 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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4).

Børn

Rivastigmin bør ikke anvendes til børn.

4.3 Kontraindikationer

Anvendelsen af dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med

- overfølsomhed over for det aktive stof, andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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 afsnit 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør afsnit 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 afsnit 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 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). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Rivastigmin Teva kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt 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 anæstesi-middel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika, og det kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet.

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

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. Der blev ikke observeret effekt på fertiliteten eller fosterudviklingen hos rotter og kaniner undtaget doser, der medførte maternal toksicitet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 har rivastigmin en mild eller moderat indvirkning på 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

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.

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

Bivirkningerne i tabel 1 er ordnet ifølge MedDRA-systemorganklasser og frekvenskategorier. Frekvenskategorier defineres under anvendelse af følgende konvention: 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).

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi
Ikke kendt	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Agitation
Almindelig	Konfusion
Almindelig	Angst

Ikke almindelig	Søvnløshed
Ikke almindelig	Depression
Meget sjælden	Hallucinationer
Ikke kendt	Aggression, rastløshed
Nervesystemet	
Meget almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Tremor
Ikke almindelig	Besvimelsesanfald
Sjælden	Krampeanfald
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom)
Hjerte	
Sjælden	Angina pectoris
Meget sjælden	Kardielle arrhythmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, arteriel flimren og takykardi)
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme	
Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Meget almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjælden	Mavesår og sår på tolvfingertarmen
Meget sjælden	Gastrointestinal blødning
Meget sjælden	Pankreatitis
Ikke kendt	Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt 4.4).
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig	Forhøjede leverfunktionstest
Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Sjælden	Udslæt
Ikke kendt	Pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	

Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Generel utilpashed
Ikke almindelig	Fald
Undersøgelser	
Almindelig	Vægttab

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret hos patienter, som modtog behandling med rivastigmin, og som havde demens, der var associeret med Parkinsons sygdom.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Anoreksi
Almindelig	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Søvnløshed
Almindelig	Angst
Almindelig	Rastløshed
Ikke kendt	Aggression
Nervesystemet	
Meget almindelig	Tremor
Almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Forværring af Parkinsons sygdom
Almindelig	Bradykinesi
Almindelig	Dyskinesi
Ikke almindelig	Dystoni
Hjerte	
Almindelig	Bradykardi
Ikke almindelig	Atrieflimren
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspesi

Almindelig	Hypersekretion af spyt
Lever og galdeveje	
Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Muskelrigiditet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers kliniske 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

Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totalt antal patienter i studiet	362 (100)	179 (100)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spytsekretion	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

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. I de tilfælde, hvor der er set symptomer, har disse omfattet kvalme, opkastning og diarré, hypertension eller hallucinationer. På grund af kolinesterasehæmmeres kendte vagotoniske effekt på hjerterytmen kan der også forekomme bradykardi og/eller synkope. Der har været et tilfælde af indtagelse af 46 mg; efter traditionel behandling kom patienten sig fuldstændigt inden for 24 timer.

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: 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 dagligt, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylkolinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske undersøgelser 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 (en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender og så videre).

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

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible

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

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

Tabel 4

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

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

Kliniske undersøgelser 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 er blevet fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

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

Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justeret behandlingsforskel	3,54 ¹		ikke relevant	
p-værdi versus placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

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

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

Tabel 6

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

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

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

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.

Metabolisering

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* og dyreundersøgelser viser, at cytokrom-P450-isoenzymer 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.

Udskillelse

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

Ældre patienter

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.

Personer med 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.

Personer med 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 Prækliniske 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 aberrationstest i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10^4 gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo*-Micronucleus-testen var negativ.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet 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 eksponeringen for 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Siliciumdioxid, kolloid
Magnesiumstearat

Kapselskal

Rød jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)
Titandioxid (E171)
Gelatine
Farve til tryk (prægning) – Black S-1-17822/S-1-17823
Shellac-glasur-45 %
Sort jernoxid
Ammoniumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- HDPE-tabletbeholder med polypropylenlåg og indre tætningsanordning: 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i transparente PVC/Alu-blistere til udtrykning
- 50 x 1 kapsler i perforerede enhedsdosis-PVC/Alu-blistere til udtrykning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

17/04/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

Orange hætte præget med "R" og hudfarvet skal præget med "6"

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 indgivelsesmåde

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.

Rivastigmin skal indtages to gange dagligt sammen med henholdsvis morgen- og aftenmåltid. Kapslerne skal synkes hele.

Initialdosis

1,5 mg to gange dagligt.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange dagligt. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange dagligt. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange dagligt 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 dagligt; 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 dagligt.

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 dagligt. 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 nogle dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange dagligt. 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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4).

Børn

Rivastigmin bør ikke anvendes til børn.

4.3 Kontraindikationer

Anvendelsen af dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med

- overfølsomhed over for det aktive stof, andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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 afsnit 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør afsnit 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 afsnit 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 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). Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Rivastigmin Teva kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt 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 succinylkolinotypen under anæstesi. Det anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesi-middel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika, og det kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet.

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

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. Der blev ikke observeret effekt på fertiliteten eller fosterudviklingen hos rotter og kaniner undtaget doser, der medførte maternal toksicitet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 har rivastigmin en mild eller moderat indvirkning på 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

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.

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

Bivirkningerne i tabel 1 er ordnet ifølge MedDRA-systemorganklasser og frekvenskategorier. Frekvenskategorier defineres under anvendelse af følgende konvention: 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).

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi
Ikke kendt	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Agitation
Almindelig	Konfusion
Almindelig	Angst
Ikke almindelig	Søvnløshed
Ikke almindelig	Depression

Meget sjælden	Hallucinationer
Ikke kendt	Aggression, rastløshed
Nervesystemet	
Meget almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Tremor
Ikke almindelig	Besvimelsesanfald
Sjælden	Krampeanfald
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom)
Hjerte	
Sjælden	Angina pectoris
Meget sjælden	Kardielle arrhythmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi)
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme	
Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Meget almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjælden	Mavesår og sår på tolvfingertarmen
Meget sjælden	Gastrointestinal blødning
Meget sjælden	Pankreatitis
Ikke kendt	Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt 4.4).
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig	Forhøjede leverfunktionstest
Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Sjælden	Udslæt
Ikke kendt	Pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Generel utilpashed

Ikke almindelig	Fald
Undersøgelser	
Almindelig	Vægttab

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret hos patienter, som modtog behandling med rivastigmin, og som havde demens, der var associeret med Parkinsons sygdom.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Anoreksi
Almindelig	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Søvnløshed
Almindelig	Angst
Almindelig	Rastløshed
Ikke kendt	Aggression
Nervesystemet	
Meget almindelig	Tremor
Almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Somnolens
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Forværring af Parkinsons sygdom
Almindelig	Bradykinesi
Almindelig	Dyskinesi
Ikke almindelig	Dystoni
Hjerte	
Almindelig	Bradykardi
Ikke almindelig	Atrieflimren
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspesi
Almindelig	Hypersekretion af spyt
Lever og galdeveje	

Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Muskelrigiditet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers kliniske 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

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

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. I de tilfælde, hvor der er set symptomer, har disse omfattet kvalme, opkastning og diarré, hypertension eller hallucinationer. På grund af kolinesterasehæmmeres kendte vagotoniske effekt på hjerterytmen kan der også forekomme bradykardi og/eller synkope. Der har været et tilfælde af indtagelse af 46 mg; efter traditionel behandling kom patienten sig fuldstændigt inden for 24 timer.

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: 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 dagligt, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylkolinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske undersøgelser 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 (en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender og så videre).

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

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

CIBIC-Plus eller en forbedring på mindst 10 % af PDS.

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

Tabel 4

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

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

Kliniske undersøgelser 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 er blevet fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

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

Justeret behandlingsforskel	3,54 ¹	ikke relevant
p-værdi versus placebo	<0,001 ¹	<0,001 ²

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

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

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

Tabel 6

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

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

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

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 % ± 13 %. Indgift af rivastigmin sammen med føde forsinket optagelsen (t_{max}) med 90 min, sænker C_{max} og øger AUC med ca. 30 %.

Fordeling:

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

Metabolisering:

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 og dyreundersøgelser viser, at cytokrom-P450-isoenzymer 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.

Udskillelse:

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillellesvej. Efter indgift af ¹⁴C-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.

Ældre patienter:

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.

Personer med 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.

Personer med 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 Prækliniske 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 aberrationstest i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 104 gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo*-Micronucleus-testen var negativ.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet 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 eksponeringen for 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Siliciumdioxid, kolloid
Magnesiumstearat

Kapselskal

Rød jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)
Titandioxid (E171)
Gelatine
Farve til tryk (prægning) – Black S-1-17822/S-1-17823
Shellac-glasur-45 %
Sort jernoxid
Ammoniumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- HDPE-tabletbeholder med polypropylenlåg og indre tætningsanordning: 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i transparente PVC/Alu-blistere til udtrykning
- 50 x 1 kapsler i perforerede enhedsdosis-PVC/Alu-blistere til udtrykning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

17/04/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
England

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frankrig

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

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet under modul 1.8.1. i ansøgningen om markedsføringstilladelsen, er i orden og fungerer inden og mens produktet er på markedet.

PSUR

Planen for PSUR-indsendelse for Rivastigmin hårde kapsler skal følge planen for PSUR-indsendelse for referencemedicinalproduktet.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske – Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin

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

Blistere

28 hårde kapsler

50 x 1 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholdere

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rivastigmin Teva 1,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

Blisterkort – Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Tabletbeholder - Selvklæbende papiretiket – Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske – Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin

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

Blistere

28 hårde kapsler

50 x 1 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholdere

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rivastigmin Teva 3 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blisterkort – Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Tabletbeholder - Selvklæbende papiretiket – Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin

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

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske – Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin

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

Blistere

28 hårde kapsler

50 x 1 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholdere

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF**

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Rivastigmin Teva 4,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

Blisterkort – Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Tabletbeholder - Selvklæbende papiretiket – Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin

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

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske – Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin

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

Blistere

28 hårde kapsler

50 x 1 hårde kapsler

56 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholdere

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Rivastigmin Teva 6 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blisterkort – Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Tabletbeholder - Selvklæbende papiretiket – Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler
Rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin

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

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler

Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler

Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler

Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler

Rivastigmin

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rivastigmin Teva til dig personligt. Lad derfor være med at give Rivastigmin Teva til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivastigmin Teva
3. Sådan skal du tage Rivastigmin Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Det aktive stof i Rivastigmin Teva er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere.

Rivastigmin Teva anvendes til behandling af hukommelsesproblemer hos patienter med Alzheimers sygdom. Det anvendes også til behandling af demens hos patienter med Parkinsons sygdom.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE RIVASTIGMIN TEVA

Tag IKKE Rivastigmin Teva

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for rivastigmin (det aktive stof i Rivastigmin Teva) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivastigmin Teva, som er anført i pkt. i denne indlægsseddel.
- hvis du har svære leverproblemer.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge og ikke tage Rivastigmin Teva.

Vær ekstra forsigtig med at tage Rivastigmin Teva

- hvis du har eller har haft uregelmæssig hjerterytme (puls)
- 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 et 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 Rivastigmin Teva i flere dage, må du ikke tage den næste dosis, før du har talt med din læge.

Rivastigmin Teva må ikke anvendes til børn og unge (under 18 år).

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Du må ikke tage Rivastigmin Teva samtidig med andre lægemidler, der har en virkning, der ligner Rivastigmin Tevas. Rivastigmin Teva kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekrampe og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

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

Graviditet og amning

Fortæl det til din læge, hvis du bliver gravid under behandlingen. Det er bedst at undgå at tage Rivastigmin Teva under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Rivastigmin Teva.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Rivastigmin Teva kan give svimmelhed og dødsghed, 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 TEVA

Tag altid Rivastigmin Teva nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Rivastigmin Teva 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 dagligt.

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 Rivastigmin Teva i flere 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 Rivastigmin Teva.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Tag Rivastigmin Teva 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 mange Rivastigmin Teva hårde kapsler

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

Hvis du har glemt at tage Rivastigmin Teva

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Rivastigmin Teva, 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 på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Rivastigmin Teva kan som al anden medicin 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.

Hyppighederne defineres som:

Meget almindelig:	rammer flere end 1 patient ud af 10
Almindelig:	rammer mellem 1 og 10 patienter ud af 100
Ikke almindelig:	rammer mellem 1 og 10 patienter ud af 1.000
Sjælden:	rammer mellem 1 og 10 patienter ud af 10.000
Meget sjælden:	rammer færre end 1 patient ud af 10.000
Ikke kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Meget almindelig:

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

Almindelig:

- Angst
- Svedtendens
- Hovedpine
- Halsbrand
- Vægttab
- Mavesmerter
- Følelse af uro
- Træthed- eller svaghedsfølelse
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring.

Ikke almindelig:

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

Sjælden:

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

Meget sjælden:

- 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:

- 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).

Patienter med demens og Parkinsons sygdom

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

Meget almindelig

- Rysten.

Almindelig

- Angst
- Rastløshed
- Langsom 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 og bevægelsesbesvær.

Sjælden

- Uregelmæssig hjerterytme (puls), dårlig kontrol over bevægelser.

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

Almindelig

- Feber
- Svær forvirring.

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

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Rivastigmin Teva efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Rivastigmin Teva indeholder:

Aktivt stof er rivastigmin.

Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler indeholder 1,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat

Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler indeholder 3 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat

Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler indeholder 4,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat

Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler indeholder 6 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat

Øvrige indholdsstoffer er:

Kapselindhold - mikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose, kolloid siliciumdioxid, magnesiumstearat.

Kapselskal - titandioxid (E171), gelatine og farve til prægning Black S-1-17822/S-1-17823 (shellac glasur-45 % i ethanol indeholdende sort jernoxid, N-butylalkohol, isopropylalkohol, propylenalkohol og ammoniumhydroxid). Derudover indeholder Rivastigmin Teva 3 mg, 4,5 mg og 6 mg hårde kapsler rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Hård kapsel

- Rivastigmin Teva 1,5 mg hårde kapsler: Hvid hætte præget med "R" og hvid skal præget med "1.5"
- Rivastigmin Teva 3 mg hårde kapsler: Hudfarvet hætte præget med "R" og hudfarvet skal præget med "3"
- Rivastigmin Teva 4,5 mg hårde kapsler: Orange hætte præget med "R" og orange skal præget med "4.5"
- Rivastigmin Teva 6 mg hårde kapsler: Orange hætte præget med "R" og hudfarvet skal præget med "6"

Rivastigmin Teva hårde kapsler er pakket i blisterpakninger med 28, 56 og 112 kapsler, perforerede blistere indeholdende 50 x 1 kapsler og beholdere indeholdende 250 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstilller

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

Eller:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő
Táncsics Mihály út 82
Ungarn

Eller:
TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
England

Eller:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Eller:
TEVA Santé
Rue Bellocier, 89100
Sens
Frankrig

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Rivastigmin Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH

Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U

Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé

Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited

Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

Malta

Drugsales Ltd

Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS

Tlf: + 47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1323 501 111

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>