

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg, kovat kapselit
Rivastigmine HEXAL 3 mg, kovat kapselit
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg, kovat kapselit
Rivastigmine HEXAL 6 mg, kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää rivastigmiinia vetytartraattina, joka vastaa 1,5 mg:aa rivastigmiinia.
Jokainen kapseli sisältää rivastigmiinia vetytartraattina, joka vastaa 3 mg:aa rivastigmiinia.
Jokainen kapseli sisältää rivastigmiinia vetytartraattina, joka vastaa 4,5 mg:aa rivastigmiinia.
Jokainen kapseli sisältää rivastigmiinia vetytartraattina, joka vastaa 6 mg:aa rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kovat kapselit.

Melkein valkoinen tai hiukan keltainen jauhe kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat keltaisia. Alaosassa on punaisella merkintä ”RIV 1,5 mg”.

Melkein valkoinen tai hiukan keltainen jauhe kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat oransseja. Alaosassa on punaisella merkintä ”RIV 3 mg”.

Melkein valkoinen tai hiukan keltainen jauhe kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat punaisia. Alaosassa on valkoisella merkintä ”RIV 4,5 mg”.

Melkein valkoinen tai hiukan keltainen jauhe kapselissa, jonka yläosa on punainen ja alaosa oranssi. Alaosassa on punaisella merkintä ”RIV 6 mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.
Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon. Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja iltaterian yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitusannos on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3-6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttiläyksen saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttiläyksen hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti sellaisten potilaiden osalta, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitetaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annoksen suuruudesta riippuvia haittavaikutuksia.

Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta rivastigmiinikapseleita voi käyttää tällaisessa potilaspopulaatiossa, kunhan potilaita valvotaan tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää rivastigmiinia pediatrialle potilaille Alzheimerin tautiin.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihollelevityskohdan reaktioita voi ilmetä käytettäessä rivastigmiinilaastaria. Reaktiot ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Nämä reaktiot eivät itsessään ole merkki herkistymisestä. Rivastigmiinilaastarin käyttö voi kuitenkin aiheuttaa allergisen kosketusdermatiitin.

Allergista kosketusdermatiittia on epäiltävä, jos levityskohdan reaktiot leviävät laastarin kokoa suuremmalle alueelle, jos on merkkejä voimakkaammasta paikallisesta reaktiosta (esim. lisääntyvä punoitus, turvotus, näppylät, vesikkelit) ja jos oireet eivät merkittävästi parane 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisesta. Näissä tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketushottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumattomasti rivastigmiiniin käyttöön liittyntä allergista ihottumaa (disseminoitunutta) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin dementiaa sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Sydänsähkökäyrän QT-ajan pitenemistä voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan tietyillä kolinesteraasin estäjävalmisteilla, mukaan lukien rivastigmiinilla. Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt tai joiden suvussa on esiintynyt QTc-ajan pitenemistä tai joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä tai kääntyvien kärkien takykardiaa. Kliininen monitorointi (EKG) voi myös olla tarpeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs. 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seurantaa suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on seurattava tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiinia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyiniin, tolterodiinin) vaikutusta.

Eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytön yhteydessä on raportoitu mahdollisesti pyörtymistä aiheuttavaan bradykardiaan johtavista additiivisista vaikutuksista. Kardiovaskulaarisiin beetasalpaajiin odotetaan liittyvän suurin riski, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneistä potilaista on raportoitu. Varovaisuuteen onkin syytä annettaessa rivastigmiinia yhdessä beetasalpaajien ja myös muiden bradykardian hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden kanssa (esim. luokan III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanavan antagonistit, digitaalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintyvyydessä, on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisesti myös käytettävä kliinistä monitorointia (EKG) annettaessa rivastigmiinia samanaikaisesti QT-ajan pitenemistä tai kääntyvien kärkien takykardiaa indusoivien lääkeaineiden kanssa. Näihin lääkeaineisiin kuuluvat muun muassa antipsykootit, ts. jotkin fenotiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyrylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiineillä eläimillä rivastigmiini ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukan. Ei tiedetä, tapahtuuko niin ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rivastigmiinilla ei havaittu haittavaikutuksia rottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneidenkäyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäisiä tai kohtalaisia vaikutuksia potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on luokiteltu MedDRAn mukaisesti elinjärjestelmän ja esiintyvyyshiheyden perusteella. Esiintyvyyshiheys on määriteltä seuraavan jaottelun mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu Rivastigmine HEXAL -valmisteella hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Painajaiset Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohdaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen) Pleurothotonus (Pisa-oireyhtymä)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Sydänperäiset rintakivut Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa- ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottuma Kutina, allerginen ihottuma (disseminoitunut)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen	Väsymys ja heikkous

Yleinen Melko harvinainen	Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Rivastigmiinia sisältävillä depotlaastareilla on lisäksi havaittu seuraavia haittavaikutuksia: delirium, kuume, ruokahaluttomuus, virtsankarkailu (yleinen); psykomotorinen yliaktiivisuus (melko harvinainen); punoitus, nokkosihottuma, vesikkelit, allerginen dermatiitti (tuntematon).

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin Rivastigmine HEXAL -kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen aikana.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitseminen Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (taudin paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasrastasjäykkyys Dystonia Pleurothotonus (Pisa-oireyhtymä)
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatskipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa- ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen ihottuma (disseminoitunut)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen	Kaatuminen

Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Kävelyhäiriö
Yleinen	Parkinsonin taudin tapainen askellus

Lisäksi seuraava hättäväikutus havaittiin tutkimuksessa Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla, rivastigmiini-depotlaastareilla hoidetuilla potilailla: kiihtyneisyys (yleinen).

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia hättätapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritettua kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt hättätapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä hättäväikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Horjuva kävely	5 (1,4)	0
Lihaskäykyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletaaliset jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiinihoitoa 24 tunnin kuluessa yliannostuksesta.

On raportoitu kolinergista toksisuutta ja kohtuullisten myrkytystilojen kanssa tavattuja muskariinisia oireita, kuten mustaisten supistumista, flush-reaktioita, ruoansulatushäiriöitä, mukaan lukien vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä erittymistä keuhkoputkissa, runsasta hikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelnesteen erittymistä, alentunutta verenpainetta ja liiallista syljen erittymistä.

Vakavissa tapauksissa saattaa kehittyä nikotiinivaikutuksia, kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuksia ja hengityksen pysähtyminen, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Lisäksi lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu heitehuimaus-, vapina-, päänsärky-, uneliaisuus-, sekavuus-, hypertensio-, hallusinaatio- ja huonovointisuustapauksia.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidootina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoanaleptiset valmisteet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n perorallinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin dementiaassa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määrääjoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10-24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuin annoksin tehdystä tutkimuksesta kolmessa keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää – kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6-12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttisten lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
Vasteen mittari	Rivastigmiini 6–12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6–12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10-24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitojakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO –populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä p-arvo vs lumelääke	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT – LOCF –populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä p-arvo vs. lumelääke	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyyden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja	
ITT + RDO –populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomutos				
24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO –populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomutos				
24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-arvo vs. lumelääke	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rivastigmine HEXAL -valmisteen käytöstä Alzheimerin tautiin ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakautuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen, ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro -tutkimusten perusteella farmakokineettinen interaktio on odotettavissa lääkeaineiden kanssa, joita metaboloivat seuraavat sytokromi-isoentsyymit: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyi ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisäsi Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23 % (n = 75 tupakoivaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia annettiin kapseleina suun kautta enintään 12 mg:n annoksina päivittäin.

Iäkkäät potilaat

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50-92-vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{max} :n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10⁴ kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Myöskään pääasiallinen metaboliitti NAP226-90 ei osoittanut genotoksista potentiaalia.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Tutkimuksissa suun kautta annostellusta rivastigmiinista koiras- ja naarasrotilla ei havaittu haittavaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn vanhempien sukupolvessa eikä näiden poikasten sukupolvessa.

Kaniineilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin rivastigmiinin saattavan aiheuttaa vähäistä silmien/limakalvon ärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg, kovat kapselit:

Kapselin kuori:

- Gelatiini
- Titaanidioksidi (E171)
- Keltainen rautaoksidi (E172)

Kapselin täyte:

- Mikrokiteinen selluloosa
- Magnesiumstearaatti
- Hypromelloosi
- Pii, vedetön kolloidi

Tulostusmuste:

- Sellakka
- Punainen rautaoksidi (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg ja 6 mg, kovat kapselit:

Kapselin kuori:

- Gelatiini
- Titaanidioksidi (E171)
- Keltainen rautaoksidi (E172)
- Punainen rautaoksidi (E172)

Kapselin täyte:

- Mikrokiteinen selluloosa
- Magnesiumstearaatti
- Hypromelloosi
- Pii, vedetön kolloidi

Tulostusmuste:

- Sellakka
- Punainen rautaoksidi (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg, kovat kapselit:

Kapselin kuori:

- Gelatiini
- Titaanidioksidi (E171)
- Keltainen rautaoksidi (E172)
- Punainen rautaoksidi (E172)

Kapselin täyte:

- Mikrokiteinen selluloosa
- Magnesiumstearaatti
- Hypromelloosi
- Pii, vedetön kolloidi

Tulostusmuste:

- Sellakka
- Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- Kirkkaasta PVC-kuplakalvosta valmistettu 14 kapselin läpipainopakkaus, jossa sininen foliopohja. Pahvikotelossa on joko 28, 56 tai 112 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg, kovat kapselit:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg, kovat kapselit:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg, kovat kapselit:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg, kovat kapselit:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11/12/2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11/07/2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml -oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää rivastigmiinia vetytartraattina, joka vastaa 2 mg:aa rivastigmiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 1 mg natriumbentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, keltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon. Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Rivastigmiinioraaliliuosta annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä.

Lääkärin määräämä määrä liuosta otetaan pullosta pakkauksessa olevaa annosruiskua käyttäen.

Rivastigmiinioraaliliuos voidaan niellä suoraan ruiskusta. Rivastigmiinioraaliliuosta ja rivastigmiinikapseleita voidaan käyttää vuorotellen, jos annokset ovat yhtä suuret.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitussuos on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3-6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitetaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annoksen suuruudesta riippuvia haittavaikutuksia.

Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta rivastigmiini oraaliliuosta voi käyttää tällaisessa potilaspopulaatiossa, kunhan potilaita valvotaan tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää rivastigmiinia pediatrialle potilaille Alzheimerin tautiin.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihollielevityskohdan reaktioita voi ilmetä käytettäessä rivastigmiinilaastaria. Reaktiot ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Nämä reaktiot eivät itsessään ole merkki herkistymisestä.

Rivastigmiinilaastarin käyttö voi kuitenkin aiheuttaa allergisen kosketusdermatiitin.

Allergista kosketusdermatiittia on epäiltävä, jos levityskohdan reaktiot leviävät laastarin kokoa suuremmalle alueelle, jos on merkkejä voimakkaammasta paikallisesta reaktiosta (esim. lisääntyvä punoitus, turvotus, näppylät, vesikkelit) ja jos oireet eivät merkittävästi parane 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisesta. Näissä tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumattomasti rivastigmiinin käyttöön liittynyttä allergista ihottumaa (disseminoitunutta) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin dementiaa sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Sydänsähkökäyrän QT-ajan pitenemistä voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan tietyillä kolinesteraasin estäjävalmisteilla, mukaan lukien rivastigmiinilla. Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt tai joiden suvussa on esiintynyt QTc-ajan pitenemistä tai joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä tai kääntyvien kärkien takykardiaa. Kliininen monitorointi (EKG) voi myös olla tarpeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyyppisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmine HEXAL -oraaliliuos sisältää yhtenä apuaineena natriumbentsoaattia. Bentsoehappo ärsyttää lievästi ihoa, silmiä ja limakalvoja.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs. 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen siedon mukaan on seurattava tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiinia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

Rivastigmine HEXAL sisältää bentsoaattia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg natriumbentsoaattia per yksi ml oraaliliuosta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi ml oraaliliuosta eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyyniinin, tolterodiinin) vaikutusta.

Eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytön yhteydessä on raportoitu mahdollisesti pyörtymistä aiheuttavaan bradykardiaan johtavista additiivisista vaikutuksista. Kardiovaskulaarisiin beetasalpaajiin odotetaan liittyvän suurin riski, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneistä potilaista on raportoitu. Varovaisuuteen onkin syytä annettaessa rivastigmiinia yhdessä beetasalpaajien ja myös muiden bradykardian hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden kanssa (esim. luokan III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanavan antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintyvyydessä, on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisesti myös käytettävä kliinistä monitorointia (EKG) annettaessa rivastigmiinia samanaikaisesti QT-ajan pitenemistä tai kääntyvien kärkien takykardiaa indusoivien lääkeaineiden kanssa. Näihin lääkeaineisiin kuuluvat muun muassa antipsykootit, ts. jotkin fenotiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiineillä eläimillä rivastigmiini ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukan. Ei tiedetä, tapahtuuko niin ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rivastigmiinilla ei havaittu haittavaikutuksia rottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneidenkäyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäisiä tai kohtalaisia vaikutuksia potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on luokiteltu MedDRAn mukaisesti elinjärjestelmän ja esiintyvyyksiheyden perusteella. Esiintyvyyshiheys on määriteltä seuraavan jaottelun mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu Rivastigmine HEXAL -valmisteella hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Painajaiset Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohdaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen) Pleurothotonus (Pisa-oireyhtymä)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Sydänperäiset rintakivut Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa- ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottuma Kutina, allerginen ihottuma (disseminoitunut)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen	Väsymys ja heikkous

Yleinen Melko harvinainen	Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Rivastigmiinia sisältävillä depotlaastareilla on lisäksi havaittu seuraavia haittavaikutuksia: delirium, kuume, ruokahaluttomuus, virtsankarkailu (yleinen); psykomotorinen yliaktiivisuus (melko harvinainen); punoitus, nokkosihottuma, vesikkelit, allerginen dermatiitti (tuntematon).

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin Rivastigmine HEXAL -kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen aikana.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitseminen Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (taudin paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasrastasjäykkyys Dystonia Pleurothotonus (Pisa-oireyhtymä)
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatskipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudokset Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen ihottuma (disseminoitunut)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen	Kaatuminen

Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Kävelyhäiriö
Yleinen	Parkinsonin taudin tapainen askellus

Lisäksi seuraava hättäväikutus havaittiin tutkimuksessa Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla, rivastigmiini-depotlaastareilla hoidetuilla potilailla: kiihtyneisyys (yleinen).

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia hättätapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritettua kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt hättätapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä hättäväikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Horjuva kävely	5 (1,4)	0
Lihaskäykyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättäasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluessa yliannostuksesta.

On raportoitu kolinergista toksisuutta ja kohtuullisten myrkytystilojen kanssa tavattuja muskariinisia oireita, kuten mustaisten supistumista, flush-reaktioita, ruoansulatushäiriöitä, mukaan lukien vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä erittymistä keuhkoputkissa, runsasta hikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelnesteen erittymistä, alentunutta verenpainetta ja liiallista syljen erittymistä.

Vakavissa tapauksissa saattaa kehittyä nikotiinivaikutuksia, kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuksia ja hengityksen pysähtyminen, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Lisäksi lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu heitehuimaus-, vapina-, päänsärky-, uneliaisuus-, sekavuus-, hypertensio-, hallusinaatio- ja huonovointisuustapauksia.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidootina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoanaleptiset valmisteet antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n perorallinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin dementiaassa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määrääjoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10-24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuin annoksin tehdystä tutkimuksesta kolmessa keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6-12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttisten lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
Vasteen mittari	Rivastigmiini 6–12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6–12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10-24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitojakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittaus ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO –populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä p-arvo vs lumelääke	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT – LOCF –populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä p-arvo vs. lumelääke	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyyden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja	
ITT + RDO –populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-arvo vs. lumelääke	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO –populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-arvo vs. lumelääke	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rivastigmine HEXAL -valmisteen käytöstä Alzheimerin tautiin ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa kaikissa pediatriksissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiini-oraaliliuoksen antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{max}) 74 minuuttia, pienentää C_{max} -arvoa 43 % ja suurentaa AUC-arvoa noin 9 %.

Jakautuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen, ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro -tutkimusten perusteella farmakokineettinen interaktio on odotettavissa lääkeaineiden kanssa, joita metaboloivat seuraavat sytokromi-isoentsyymit: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyi ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisäsi Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23 % (n = 75 tupakoivaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia annettiin kapsleina suun kautta enintään 12 mg:n annoksina päivittäin.

Iäkkäät potilaat

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50-92-vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{max} :n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10⁴ kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Myöskään pääasiallinen metaboliitti NAP226-90 ei osoittanut genotoksista potentiaalia.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Tutkimuksissa suun kautta annostellusta rivastigmiinista koiras- ja naarasrotilla ei havaittu haittavaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn vanhempien sukupolvessa eikä näiden poikasten sukupolvessa.

Kaniineilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin rivastigmiinin saattavan aiheuttaa vähäistä silmien/limakalvon ärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Natriumbentsoaatti (E211)
- Sitruunahappo
- Natriumsitraatti
- Vesiliukoinen kinoliininkeltainen väriaine (E104)
- Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Rivastigmine HEXAL -oraaliliuos tulee käyttää kuukauden sisällä pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 30 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Säilytettävä pystyasennossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ruskea tyyppin III lasipullo, jossa lapsiturvallinen korkki, valutusputki ja itse paikalleen asettuva tulppa. 50 ml:n ja 120 ml:n lasipullot. Pakkauksessa on mukana muoviseen suojakoteloon pakattu annosruisku, jolla lääke voidaan annostella suoraan suuhun.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkärin määräämä määrä liuosta otetaan pullosta pakkauksessa olevaa annosruiskua käyttäen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11/12/2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11/07/2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Kovat gelatiinikapselit

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksa

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

Oraaliliuos

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Saksa

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

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kovat kapselit

rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 1,5 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. APUAINELUETTELO**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

HEXAL AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine HEXAL 3 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 3 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. APUAINELUETTELO**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine HEXAL 3 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

HEXAL AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 4,5 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. APUAINELUETTELO**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

HEXAL AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine HEXAL 6 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 6 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. APUAINELUETTELO**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALU-/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine HEXAL 6 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

HEXAL AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**LASIPULLON PAHVIKOTELO
LASIPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oraaliliuos

rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 2 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. APUAINELUETTELO

Sisältää natriumbentsoaattia (E211). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

50 ml:n oraaliliuos

120 ml:n oraaliliuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Avaamisen jälkeen: 1 kuukausi

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä alle 30 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Säilytettävä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vain pahviseen ulkopakkaukseen:
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Vain pahviseen ulkopakkaukseen:

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Vain pahviseen ulkopakkaukseen:

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg, kovat kapselit

Rivastigmine HEXAL 3 mg, kovat kapselit

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg, kovat kapselit

Rivastigmine HEXAL 6 mg, kovat kapselit

rivastigmiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rivastigmine HEXAL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rivastigmine HEXAL -valmistetta
3. Miten Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivastigmine HEXAL -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rivastigmine HEXAL on ja mihin sitä käytetään

Rivastigmine HEXAL -valmisteen vaikuttava aine on rivastigmiini.

Rivastigmiini kuuluu koliiniesteraasien estäjien lääkeryhmään. Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla tietyt aivojen hermosolut kuolevat, mikä aiheuttaa hermoston välittäjäaineen asetyylikoliinin (mahdollistaa hermosolujen viestimisen keskenään) alhaisia tasoja. Rivastigmiini toimii estämällä entsyymejä, jotka hajottavat asetyylikoliinia: asetyylikoliiniesteraasia ja butyryylikoliiniesteraasia. Estämällä näitä entsyymejä Rivastigmine HEXAL mahdollistaa aivojen asetyylikoliinitasojen nousemisen, mikä auttaa vähentämään Alzheimerin taudin ja Parkinsonin tautiin liittyvän dementiaan oireita.

Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on lievä tai keskivaikea Alzheimerin tautiin liittyvä dementia, etenevä aivosairaus, joka asteittain vaikuttaa muistiin, älykkyyteen ja käyttäytymiseen. Kapseleita ja oraalliliuosta voidaan käyttää myös Parkinsonin tautia sairastavien aikuisten dementiaan hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rivastigmine HEXAL -valmistetta

Älä käytä Rivastigmine HEXAL -valmistetta

- jos olet allerginen rivastigmiinille (Rivastigmine HEXAL -valmisteen vaikuttavalle aineelle) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aiemmin esiintynyt ihoreaktio, joka viittaa rivastigmiinin aiheuttamaan allergiseen kosketusihottumaan.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Rivastigmine HEXAL -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rivastigmine HEXAL -valmistetta

- jos sinulla on tai on joskus ollut sydänsairauksia, kuten rytmihäiriöitä tai hidas sydämen syke, sinulla tai suvussasi on esiintynyt QT-ajan pitenemistä tai sinulla on esiintynyt tiheälyöntisyyttä tai veresi kalium- tai magnesiumtaso on matala
- jos sinulla on tai on joskus ollut oireileva mahahaava
- jos sinulla on tai on joskus ollut virtsaamisvaikeuksia
- jos sinulla on tai on joskus ollut kouristuskohouksia
- jos sinulla on tai on joskus ollut astma tai vaikea hengityselinsairaus
- jos sinulla on tai on joskus ollut munuaisten toiminnan häiriöitä
- jos sinulla on tai on joskus ollut maksan toiminnan häiriöitä
- jos kärsit vapinasta
- jos olet hyvin laiha
- jos sinulla on ruoansulatuskanavaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia tai oksentelua ja ripulia. Saatat menettää liikaa nestettä elimistöstäsi (nestehukka) jos oksentelu tai ripuli kestää pitkään.

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkärisi on ehkä seurattava tilaasi tavallista huolellisemmin niin kauan kuin käytät tätä lääkettä.

Jos et ole käyttänyt Rivastigmine HEXAL -valmistetta yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lapset ja nuoret

Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei ole tarpeen käyttää lapsille eikä nuorille Alzheimerin taudin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Rivastigmine HEXAL

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei pitäisi antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on Rivastigmine HEXAL -valmisteen kanssa samanlainen vaikutus. Rivastigmine HEXAL voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta (lääkkeitä, joita käytetään vatsakouristusten hoitoon, Parkinsonin taudin hoitoon tai matkapahoinvoinnin ehkäisyyn).

Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei pitäisi antaa samanaikaisesti metoklopramidin kanssa (lääke, jota käytetään pahoinvoinnin tai oksentelun ehkäisyyn). Näiden kahden lääkkeen käyttäminen samanaikaisesti voi aiheuttaa raajojen jäykistymisen ja käsien vapinan kaltaisia ongelmia.

Jos joudut leikkaukseen Rivastigmine HEXAL -hoidon aikana, kerro hoidostasi lääkärille ennen kuin sinulle annetaan mitään nukutusainetta, koska Rivastigmine HEXAL saattaa voimistaa joidenkin lihasrelaksanttien vaikutuksia nukutuksen aikana.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa (atenololin kaltaisia lääkkeitä, joita käytetään korkean verenpaineen, angina pectoriksen ja muiden sydänsairauksien hoitoon). Näiden kahden lääkkeen käyttäminen samanaikaisesti voi aiheuttaa muun muassa sydämen sykkeen hidastumista (bradykardia), joka johtaa pyörtymiseen tai tajunnan menetykseen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa sydämen rytmiin tai sähköiseen toimintaan (QT-ajan piteneminen).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, Rivastigmine HEXAL -valmisteen käytön hyötyä on punnittava mahdollisiin syntymättömään vauvaan kohdistuviin vaikutuksiin nähden. Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

Rivastigmine HEXAL -hoidon aikana ei saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo sinulle onko sinun sairautesi vuoksi turvallista ajaa autoa tai käyttää koneita. Rivastigmine HEXAL saattaa aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta varsinkin hoidon alussa tai kun annosta lisätään. Jos sinua huimaa tai tunnet itsesi uneliaaksi, älä aja autoa, käytä koneita tai suorita tarkkuutta vaativia tehtäviä.

3. Miten Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoidon aloittaminen

Lääkärisi määrää sinulle Rivastigmine HEXAL -annosta käytät.

- Hoito aloitetaan tavallisesti pienellä annoksella.
- Lääkäri suurentaa annostasi vähitellen riippuen siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun.
- Suurin mahdollinen annos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lääkärisi tarkistaa säännöllisesti, onko lääkkeen vaikutus riittävä. Lääkärisi seuraa myös painoasi tämän lääkehoidon aikana.

Jos et ole käyttänyt Rivastigmine HEXAL -valmistetta yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lääkkeen ottaminen

- Kerro sinua hoitavalle henkilölle, että käytät Rivastigmine HEXAL -valmistetta.
- Jotta hyödyt lääkkeestäsi, sinun on otettava sitä joka päivä.
- Rivastigmine HEXAL otetaan kahdesti vuorokaudessa aamuisin ja iltaisin, ruokailun yhteydessä.
- Kapselit niellään kokonaisina nesteen kera.
- Kapseleita ei saa avata eikä murskata.

Jos otat enemmän Rivastigmine HEXAL -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut Rivastigmine HEXAL -valmistetta enemmän kuin mitä sinulle on määrätty, kerro siitä lääkärillesi. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Muutamat henkilöt, jotka ovat vahingossa ottaneet liian paljon Rivastigmine HEXAL -valmistetta, ovat saaneet pahoinvointia, oksentelua, ripulia, korkeaa verenpainetta ja hallusinaatioita. Sydämen harvalyöntisyyttä ja pyörtymistä saattaa myös esiintyä.

Jos unohdat ottaa Rivastigmine HEXAL -valmistetta

Jos huomaat, että olet unohtanut ottaa Rivastigmine HEXAL -annoksesi, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin lääkehoidon alussa tai kun annosta suurennetaan. Haittavaikutukset häviävät yleensä vähitellen, kun elimistö tottuu lääkkeeseen.

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Huimaus
- Ruokahaluttomuus
- Vatsavaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Ahdistuneisuus
- Hikoilu
- Päänsärky
- Närästys
- Painon lasku
- Vatsakivut
- Kiihtyneisyys
- Väsymys tai heikotus
- Yleinen huonovointisuus
- Vapina tai sekavuus
- Vähentynyt ruokahalu
- Painajaiset

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta henkilöstä)

- Masennus
- Univaikeudet
- Pyörtyminen tai kaatuminen
- Maksatoiminnan muutokset

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta henkilöstä)

- Rintakipu
- Ihottuma, kutina
- Kouristuskohdaukset
- Maha- tai pohjukaissuolihaava

Erittäin harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä 10 000 henkilöstä)

- Korkea verenpaine
- Virtsatieinfektio
- Aistiharhat (hallusinaatiot)
- Sydämen rytmihäiriöt, kuten nopea tai hidas syke
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto eli veriulosteet tai verioksennukset
- Haimatulehdus, jonka merkkejä ovat kova ylävatsakipu ja usein pahoinvointi tai oksentelu
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Raju oksentelu, joka voi aiheuttaa ruokatorven (esofagus) repeämän
- Nestehukka (liiallinen nesteen menetys)
- Maksan toimintahäiriöt (ihon ja silmien keltaisuus, virtsan epänormaali tummuminen tai selittämätön pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja ruokahaluttomuus)
- Aggressiivisuus, levottomuus
- Epäsäännöllinen sydämen syke
- Pisa-oireyhtymä (sairaus, johon liittyy tahaton lihassupistus ja epänormaali kehon ja pään taivutus toiselle puolelle)

Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavat potilaat

Näillä potilailla tietyt haittavaikutukset voivat olla yleisempiä. Heillä saattaa lisäksi ilmetä joitakin muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Vapina
- Pyörtyminen
- Tapaturmainen kaatuminen

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Ahdistuneisuus
- Levottomuus
- Sydämen sykkeen hidastuminen ja nopeutuminen
- Univaikeudet
- Lisääntynyt syljeneritys ja nestehukka
- Epätavallisen hitaat tai hallitsemattomat liikkeet
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet sekä lihasheikkous

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta henkilöstä)

- Sydämen rytmihäiriöt ja liikehäiriöt

Muita lääkelaastareiden käytön yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä myös kovia kapseleita käytettäessä:

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Kuume
- Vaikea sekavuus
- Virtsankarkailu

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta henkilöstä)

- Yliaktiivisuus (suuri aktiivisuustaso, levottomuus)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Allerginen reaktio laastarin käyttöpaikassa, kuten rakkulat tai ihotulehdus

Jos sinulla on jokin näistä haittavaikutuksista, käänny lääkärin puoleen. Voit tarvita lääkärinhoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rivastigmine HEXAL -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Rivastigmine HEXAL -valmistetta läpipainopakkauksessa, pullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Säilytä alle 30° C.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rivastigmine HEXAL sisältää

- Vaikuttava aine on rivastigmiini.
- Muut aineet ovat hypromelloosi, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen piidioksidi, liivate, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi, titaanidioksidi ja shellakka.

Yksi Rivastigmine HEXAL 1,5 mg:n kapseli sisältää 1,5 mg rivastigmiiniä.

Yksi Rivastigmine HEXAL 3 mg:n kapseli sisältää 3 mg rivastigmiiniä.

Yksi Rivastigmine HEXAL 4,5 mg:n kapseli sisältää 4,5 mg rivastigmiiniä.

Yksi Rivastigmine HEXAL 6 mg:n kapseli sisältää 6 mg rivastigmiiniä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Rivastigmine HEXAL 1,5 mg:n kovat kapselit, sisältävät melkein valkoista tai hiukan keltaista jauhetta kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat keltaisia. Alaosassa on punaisella merkintä ”RIV 1,5 mg”.
- Rivastigmine HEXAL 3 mg:n kovat kapselit, sisältävät melkein valkoista tai hiukan keltaista jauhetta kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat oransseja. Alaosassa on punaisella merkintä ”RIV 3 mg”.
- Rivastigmine HEXAL 4,5 mg:n kovat kapselit, sisältävät melkein valkoista tai hiukan keltaista jauhetta kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat punaisia. Alaosassa on valkoisella merkintä ”RIV 4,5 mg”.
- Rivastigmine HEXAL 6 mg:n kovat kapselit, sisältävät melkein valkoista tai hiukan keltaista jauhetta kapselissa, jonka yläosa on punainen ja alaosa oranssi. Alaosassa on punaisella merkintä ”RIV 6 mg”.
- Kapselit on pakattu läpipainopakkausihin, joita on kolmea pakkauskokoa (28, 56 tai 112 kapselia). Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä saatavilla maassasi.

Myyntiluvan haltija

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Saksa

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτς 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Hrvatska

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oraaliliuos rivastigmiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rivastigmine HEXAL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rivastigmine HEXAL -valmistetta
3. Miten Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivastigmine HEXAL -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rivastigmine HEXAL on ja mihin sitä käytetään

Rivastigmine HEXAL -valmisteen vaikuttava aine on rivastigmiini.

Rivastigmiini kuuluu koliiniesteraasien estäjien lääkeryhmään. Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla tietyt aivojen hermosolut kuolevat, mikä aiheuttaa hermoston välittäjäaineen asetyylikoliinin (mahdollistaa hermosolujen viestimisen keskenään) alhaisia tasoja. Rivastigmiini toimii estämällä entsyymejä, jotka hajottavat asetyylikoliinia: asetyylikoliiniesteraasia ja butyryylikoliiniesteraasia. Estämällä näitä entsyymejä Rivastigmine HEXAL mahdollistaa aivojen asetyylikoliinitasojen nousemisen, mikä auttaa vähentämään Alzheimerin taudin ja Parkinsonin tautiin liittyvän dementiaan oireita.

Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on lievä tai keskivaikea Alzheimerin tautiin liittyvä dementia, etenevä aivosairaus, joka asteittain vaikuttaa muistiin, älykkyyteen ja käyttäytymiseen. Kapseleita ja oraaliliuosta voidaan käyttää myös Parkinsonin tautia sairastavien aikuisten dementiaan hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rivastigmine HEXAL -valmistetta

Älä käytä Rivastigmine HEXAL -valmistetta

- jos olet allerginen rivastigmiinille (Rivastigmine HEXAL -valmisteen vaikuttavalle aineelle) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aiemmin esiintynyt ihoreaktio, joka viittaa rivastigmiinin aiheuttamaan allergiseen kosketusihottumaan.

Jos edellä mainittu koskee sinua, kerro asiasta lääkärillesi, äläkä ota Rivastigmine HEXAL -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rivastigmine HEXAL

- jos sinulla on tai on joskus ollut sydänsairauksia, kuten rytmihäiriöitä tai hidas sydämen syke, sinulla tai suvussasi on esiintynyt QT-ajan pitenemistä tai sinulla on esiintynyt tiheälyöntisyyttä tai veresi kalium- tai magnesiumtaso on matala
- jos sinulla on tai on joskus ollut oireileva mahahaava
- jos sinulla on tai on joskus ollut virtsaamisvaikeuksia
- jos sinulla on tai on joskus ollut kouristuskohouksia
- jos sinulla on tai on joskus ollut astma tai vaikea hengityselinsairaus
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksan vajaatoiminta.
- jos sinulla esiintyy vapinaa.
- jos olet hyvin laiha.
- jos sinulla on ruoansulatuskanavaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia tai oksentelua ja ripulia. Saatat menettää liikaa nestettä elimistöstäsi (nestehukka) jos oksentelu tai ripuli kestää pitkään.

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkärisi on ehkä seurattava tilaasi tavallista huolellisemmin niin kauan kuin käytät tätä lääkettä.

Jos et ole käyttänyt Rivastigmine HEXAL -valmistetta yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lapset ja nuoret

Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei ole tarpeen käyttää lapsille eikä nuorille Alzheimerin taudin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Rivastigmine HEXAL

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei pitäisi antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on Rivastigmine HEXAL -valmisteen kanssa samanlainen vaikutus. Rivastigmine HEXAL voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta (lääkkeitä, joita käytetään vatsakouristusten hoitoon, Parkinsonin taudin hoitoon tai matkapahoinvoinnin ehkäisyyn).

Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei pitäisi antaa samanaikaisesti metoklopramidin kanssa (lääke, jota käytetään pahoinvoinnin tai oksentelun ehkäisyyn). Näiden kahden lääkkeen käyttäminen samanaikaisesti voi aiheuttaa raajojen jäykistymisen ja käsien vapinan kaltaisia ongelmia.

Jos joudut leikkaukseen Rivastigmine HEXAL -hoidon aikana, kerro hoidostasi lääkärille ennen kuin sinulle annetaan mitään nukutusainetta, koska Rivastigmine HEXAL saattaa voimistaa joidenkin lihasrelaksanttien vaikutuksia nukutuksen aikana.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa (atenololin kaltaisia lääkkeitä, joita käytetään korkean verenpaineen, angina pectoriksen ja muiden sydänsairauksien hoitoon). Näiden kahden lääkkeen käyttäminen samanaikaisesti voi aiheuttaa muun muassa sydämen sykkeen hidastumista (bradykardia), joka johtaa pyörtymiseen tai tajunnan menetykseen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa sydämen rytmiin tai sähköiseen toimintaan (QT-ajan piteneminen).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, Rivastigmine HEXAL -valmisteen käytön hyötyä on punnittava mahdollisiin syntymättömään vauvaan kohdistuviin vaikutuksiin nähden. Rivastigmine HEXAL -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

Älä imetä Rivastigmine HEXAL -hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo sinulle onko sinun sairautesi vuoksi turvallista ajaa autoa tai käyttää koneita. Rivastigmine HEXAL saattaa aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta varsinkin hoidon alussa tai kun annosta lisätään. Jos sinulla on huimausta tai uneliaisuutta, et saa ajaa autoa, käyttää koneita etkä tehdä mitään muutakaan tarkkaavaisuutta vaativaa.

Rivastigmine HEXAL sisältää bentsoaattia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg natriumbentsoaattia per yksi ml oraaliliuosta.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi ml oraaliliuosta eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

3. Miten Rivastigmine HEXAL -valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoidon aloittaminen

Lääkärisi määrää sinulle Rivastigmine HEXAL -annosta käytät.

- Hoito aloitetaan tavallisesti pienellä annoksella.
- Lääkäri suurentaa annostasi vähitellen riippuen siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun..
- Suurin mahdollinen annos on 6 mg (vastaa kolmea millilitraa) kahdesti vuorokaudessa.

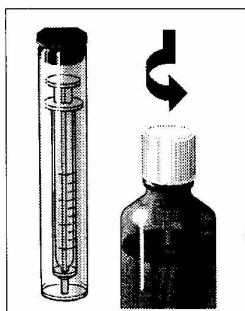
Lääkärisi tarkistaa säännöllisesti, onko lääkkeen vaikutus riittävä. Lääkärisi seuraa myös painoasi tämän lääkehoidon aikana.

Jos et ole käyttänyt Rivastigmine HEXAL -valmistetta yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

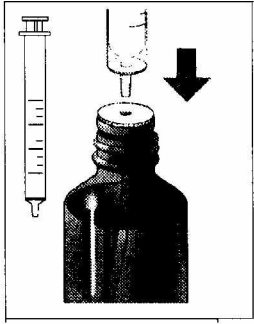
Lääkkeen käyttäminen

- Kerro sinua hoitavalle henkilölle, että käytät Rivastigmine HEXAL -valmistetta.
- Jotta hoidosta olisi hyötyä, lääke on otettava joka päivä.
- Rivastigmine HEXAL -valmistetta otetaan kahdesti vuorokaudessa aamuisin ja iltaisin, ruokailun yhteydessä

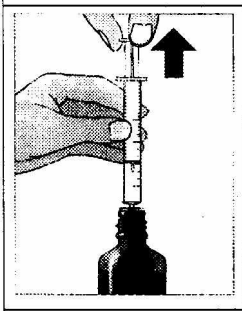
Kuinka tätä lääkettä käytetään



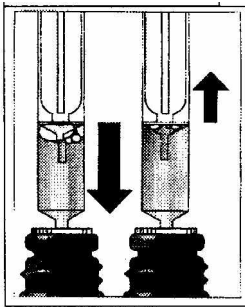
1. Pullon ja annosteluruiskun valmistelu
- Ota annosteluruisku suojakotelosta.
 - Avaa pullo painamalla alas ja kiertämällä samalla lapsiturvallista kierretulppaa.



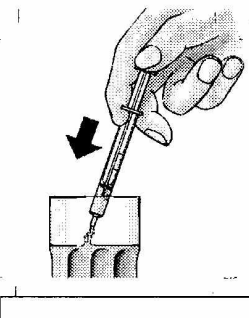
2. Annosteluiskun kiinnittäminen pulloon
 - Paina ruiskun kärki valkoisen tulpan reikään.



3. Annosteluiskun täyttäminen
 - Vedä mäntää ylös lääkärin määräämään annokseen asti.



4. Ilmakuplien poistaminen
 - Työnnä ja vedä mäntää edestakaisin muutamia kertoja isojen ilmakuplien poistamiseksi.
 - Muutamat pienet ilmakuplat eivät haittaa eivätkä ne vaikuta mitenkään annokseen.
 - Tarkista, että annos on edelleen oikea.
 - Irroita annosteluisku pullosta.



5. Lääkkeen ottaminen
 - Niele annos suoraan annosteluiskusta.
 - Voit myös sekoittaa annoksen ensin lasissa pieneen määrään vettä ja juo se.



6. Annosteluiskun käytön jälkeen
 - Pyyhi ruiskun ulkopuoli puhtaalla pyyhkeellä.
 - Laita ruisku takaisin suojakoteloon.
 - Sulje pullo lapsiturvallisella kierretulpalla.

Jos otat enemmän Rivastigmine HEXAL -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut Rivastigmine HEXAL -valmistetta enemmän kuin mitä sinulle on määrätty, kerro siitä lääkärillesi. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Muutamat henkilöt, jotka ovat vahingossa ottaneet liian paljon Rivastigmine HEXAL -valmistetta, ovat saaneet pahoinvointia, oksentelua, ripulia, korkeaa verenpainetta ja hallusinaatioita. Sydämen harvalyöntisyyttä ja pyörtymistä saattaa myös esiintyä.

Jos unohdat ottaa Rivastigmine HEXAL -valmistetta

Jos huomaat, että olet unohtanut ottaa Rivastigmine HEXAL -annoksesi, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin lääkehoidon alussa tai kun annosta suurennetaan. Haittavaikutukset häviävät yleensä vähitellen, kun elimistö tottuu lääkkeeseen.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Huimaus
- Ruokahaluttomuus
- Vatsavaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Ahdistuneisuus
- Hikoilu
- Päänsärky
- Närästys
- Painon lasku
- Vatsakivut
- Kiihtyneisyys
- Väsymys tai heikotus
- Yleinen huonovointisuus
- Vapina tai sekavuus
- Vähentynyt ruokahalu
- Painajaiset

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä sadasta henkilöstä)

- Masennus
- Nukkumisvaikeudet
- Pyörtyminen tai kaatuminen
- Maksatoiminnan muutokset

Harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä tuhannesta henkilöstä)

- Rintakipu
- Ihottuma, kutina
- Kouristuskohdaukset
- Maha- tai pohjukaissuolihaava

Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä 10 000 henkilöstä)

- Korkea verenpaine
- Virtsatieinfektio
- Aistiharhat (hallusinaatiot)
- Sydämen rytmihäiriöt, kuten nopea tai hidas syke
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto eli veriulosteet tai verioksennukset
- Haimatulehdus, jonka merkkejä ovat kova ylävatsakipu ja usein pahoinvointi tai oksentelu
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Raju oksentelu, joka voi aiheuttaa ruokatorven (esofagus) repeämän
- Nestehukka (liiallinen nesteen menetys)
- Maksan toimintahäiriöt (ihon ja silmien keltaisuus, virtsan epänormaali tummuminen tai selittämätön pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja ruokahaluttomuus)
- Aggressiivisuus, levottomuus
- Epäsäännöllinen sydämen syke
- Pisa-oireyhtymä (sairaus, johon liittyy tahaton lihassupistus ja epänormaali kehon ja pään taivutus toiselle puolelle)

Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavat potilaat

Näillä potilailla tietyt haittavaikutukset voivat olla yleisempiä. Heillä saattaa lisäksi ilmetä joitakin muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Vapina
- Pyörtyminen
- Tapaturmainen kaatuminen

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Ahdistuneisuus
- Levottomuus
- Sydämen sykkeen hidastuminen ja nopeutuminen
- Univaikeudet
- Lisääntynyt syljeneritys ja nestehukka
- Epätavallisen hitaat tai hallitsemattomat liikkeet
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet sekä lihasheikkous

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä sadasta henkilöstä)

- Sydämen rytmihäiriöt ja liikehäiriöt

Muita lääkelaastareiden käytön yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä myös oraaliliuosta käytettäessä:

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä kymmenestä henkilöstä)

- Kuume
- Vaikea sekavuus
- Virtsankarkailu

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä sadasta henkilöstä)

- Yliaktiivisuus (suuri aktiivisuustaso, levottomuus)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Allerginen reaktio laastarin käyttöpaikassa, kuten rakkulat tai ihotulehdus

Jos sinulla esiintyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro siitä lääkärillesi. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rivastigmine HEXAL -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Rivastigmine HEXAL-valmistetta pullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytettävä alle 30° C:n lämpötilassa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytettävä pystyasennossa.

Käytä Rivastigmine HEXAL -oraaliliuos kuukauden sisällä pullon avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rivastigmine HEXAL sisältää

- Vaikuttava aine on rivastigmiini. Yksi millilitra sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 2 mg:aa rivastigmiinia.
- Muut aineet ovat: natriumbentsoaatti, sitruunahappo, natriumsitraatti, vesiliukoinen kinoliininkeltainen väriaine (E104) ja puhdistettu vesi. Ks. kohta 2 ”Rivastigmine Hexal sisältää bentsoaattia ja natriumia”

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rivastigmine HEXAL -oraaliliuos on kirkasta, keltaista liuosta (2 mg/ml), joka toimitetaan 50 millilitran tai 120 millilitran ruskeassa lasipullossa. Pullossa on lapsiturvallinen korkki, turvarengas, valutusputki ja itse paikalleen asettava tulppa. Liuospullon mukana toimitetaan muovisuojukseen pakattu annosruisku.

Myyntiluvan haltija

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Saksa

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.

A.E.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

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

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

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

Hrvatska

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt rivastigmiinia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Perustuen tutkimuskirjallisuustietoihin, jotka viittaavat rivastigmiinin ja pleurothotonuksen väliseen syy-seuraussuhteeseen, joka on tuottanut positiivisen tuloksen hoidon lopettamiseen ja/tai uusintahoidon jälkeen, mukaan lukien annos-vaikutussuhde joissakin tapauksissa, ja lisäksi mahdollisen luokkavaikutuksen vuoksi on suositeltavaa muuttaa rivastigmiinia sisältävien tuotteiden valmistetietoja vastaavasti siten, että haittavaikutus ”pleurothotonus” tunnetaan myös nimellä Pisa-oireyhtymä.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Rivastigmiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että rivastigmiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista