

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kapselin yläosa on valkoinen ja siihen on painettu ”R”, kapselin alaosa on valkoinen ja siihen on painettu ”1.5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitusaannos 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 terapeutista 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 useamman päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan 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 haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Lapset:

Rivastigmiinin käyttöä lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla,

- jotka ovat yliherkkiä rivastigmiinille, muille karbamaattijohdoksille tai valmisteiden apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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 sairaus sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon erityistä. 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). Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiini Tevaa 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 vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

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

Rivastigmiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu vaikutuksia fertilititeettiin eikä embryofetaaliseen kehitykseen lukuunottamatta emoille toksisilla annoksilla. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. 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

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

Seuraavat, taulukossa 1 kuvatut haittavaikutukset, on koottu rivastigmiinilla hoidettujen Alzheimerin dementiaa sairastavien potilaiden haittavaikutuksista.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyyssuokitusluokitusjärjestelmän mukaisesti. Yleisyyssuokitusluokitus on määritetty seuraavasti: 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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 *

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus
Tuntematon	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Kiihtymystilat
Yleinen	Sekavuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Melko harvinainen	Unettomuus
Melko harvinainen	Masennus
Hyvin harvinainen	Hallusinaatiot
Tuntematon	Aggressiivisuus, levottomuus

Hermosto	
Hyvin yleinen	Huimaus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Vapina
Melko harvinainen	Pyörtyminen
Harvinainen	Kouristuskohotukset
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän	
Harvinainen	Sydänperäiset rintakivut
Hyvin harvinainen	Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteiskammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia)
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Hyvin yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Harvinainen	Maha- ja pohjukaissuolihaavat
Hyvin harvinainen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa- ja sappi	
Melko harvinainen	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Harvinainen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Kaatuminen

Tutkimukset	
Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita on raportoitu rivastigmiinihoitoa saaneilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus
Yleinen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Yleinen	Levottomuus
Tuntematon	Aggressiivisuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Huimaus
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Parkinsonin taudin paheneminen
Yleinen	Hidasliikkeisyys
Yleinen	Liikehäiriöt
Melko harvinainen	Dystonia
Sydän	
Yleinen	Bradykardia
Melko harvinainen	Eteisvärinä
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Yleinen	Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus

Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Lihasjäykkyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Horjuva kävely

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

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt häiritsevyydet, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä häiritsevyyksiä 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
Lihasjäykkyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletaalin jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

4.9 Yliannostus

Oireet:

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa. Kun oireita on esiintynyt niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena, bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa on otettu 46 mg; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa.

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: 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 määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (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 sovitetuista annoksista 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 terapeuttien lääkelaimeiden 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	2,88 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		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	3,54 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		< 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

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.

Metabolia

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* -tutkimuksista ja eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit 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.

Erittyminen

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääsiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ^{14}C -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.

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.

Potilaat, joilla on 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.

Potilaat, joilla on 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 10^4 kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Piidioksidi, kolloidinen
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)
Liivate
Painomuste – musta S-1-17822/S-1-17823
Shellakkapäällyste 45 %
Musta rautaoksidi
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- HDPE-tablettipurkki, jossa polypropeenikorkki ja sinetöity kansi: 250 kapselia
- 28, 56 tai 112 kapselia läpinäkyvässä PVC/Alu-läpipainopakkauksissa
- 50 x 1 kapseli perforoiduissa PVC/Alu-kerta-annosläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/001

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine Teva 3 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää rivastigmiinia vetytartraattina, joka vastaa 3 mg:aa rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kapselin yläosa on vaaleanpunainen ja siihen on painettu ”R”, kapselin alaosa on vaaleanpunainen ja siihen on painettu ”3”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitusaannos 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 terapeutista 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 useamman päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan 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 haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Lapset:

Rivastigmiinin käyttöä lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla,

- jotka ovat yliherkkiä rivastigmiinille, muille karbamaattijohdoksille tai valmisteiden apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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 liittyi 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).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon erityistä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttiut tämääntyyppisiin 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). Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiiniä Tevaa 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 vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

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 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Rivastigmiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin eikä embryofetaaliseen kehitykseen lukuunottamatta emoilte toksisilla annoksilla. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinillä 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

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

Seuraavat, taulukossa 1 kuvatut haittavaikutukset, on koottu rivastigmiinilla hoidettujen Alzheimerin dementiaa sairastavien potilaiden haittavaikutuksista.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokitustietojen mukaisesti. Yleisyysluokitukset on määritelty seuraavasti: 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 ($< 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 *

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus
Tuntematon	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Kiihtymystilat
Yleinen	Sekavuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Melko harvinainen	Unettomuus
Melko harvinainen	Masennus
Hyvin harvinainen	Hallusinaatiot
Tuntematon	Aggressiivisuus, levottomuus

Hermosto	
Hyvin yleinen	Huimaus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Vapina
Melko harvinainen	Pyörtyminen
Harvinainen	Kouristuskohotukset
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän	
Harvinainen	Sydänperäiset rintakivut
Hyvin harvinainen	Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteiskammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia)
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Hyvin yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Harvinainen	Maha- ja pohjukaissuolihaavat
Hyvin harvinainen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa- ja sappi	
Melko harvinainen	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Harvinainen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Kaatuminen

Tutkimukset	
Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita on raportoitu rivastigmiinihoitoa saaneilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus
Yleinen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Yleinen	Levottomuus
Tuntematon	Aggressiivisuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Huimaus
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Parkinsonin taudin paheneminen
Yleinen	Hidasliikkeisyys
Yleinen	Liikehäiriöt
Melko harvinainen	Dystonia
Sydän	
Yleinen	Bradykardia
Melko harvinainen	Eteisvärinä
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Yleinen	Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus

Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Lihasjäykkyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Horjuva kävely

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

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt häiritsevyydet, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä häiritsevyyksiä 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
Lihasjäykkyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletaalin jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

4.9 Yliannostus

Oireet:

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa. Kun oireita on esiintynyt niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena, bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa on otettu 46 mg; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa.

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: 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 määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (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 sovitetuista annoksista 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 terapeutisten 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	2,88 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		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	3,54 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		< 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

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.

Metabolia

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* -tutkimuksista ja eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit 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.

Erittyminen

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääsiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ^{14}C -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.

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.

Potilaat, joilla on 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.

Potilaat, joilla on 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 10^4 kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Piidioksidi, kolloidinen
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate
Painomuste – musta S-1-17822/S-1-17823
Shellakkapäälyste 45 %
Musta rautaoksidi
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- HDPE-tablettipurkki, jossa polypropeenikorkki ja sinetöity kansi: 250 kapselia
- 28, 56 tai 112 kapselia läpinäkyvässä PVC/Alu-läpipainopakkauksissa
- 50 x 1 kapseli perforoiduissa PVC/Alu-kerta-annosläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kapselin yläosa on oranssi ja siihen on painettu ”R”, kapselin alaosa on oranssi ja siihen on painettu ”4.5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitusaannos 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 terapeutista 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 useamman päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan 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 haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Lapset:

Rivastigmiinin käyttöä lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla,

- jotka ovat yliherkkiä rivastigmiinille, muille karbamaattijohdoksille tai valmisteiden apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Annoksen soveltaminen: 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 liittyi 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).

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). Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiini Tevaa 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 suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

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 butyryylikoliiniesterasaasivälitteisen metabolian.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Rivastigmiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu vaikutuksia fertilitettiin eikä embryofetaaliseen kehitykseen lukuunottamatta emoilte toksisilla annoksilla. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinillä 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

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

Seuraavat, taulukossa 1 kuvatut haittavaikutukset, on koottu rivastigmiinilla hoidettujen Alzheimerin dementiaa sairastavien potilaiden haittavaikutuksista.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyyssuokitusluokitusjärjestelmän mukaisesti. Yleisyyssuokitusluokitus on määritelty seuraavasti: 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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 *

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Tuntematon	Nestehukka
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Kiihtymystilat
Yleinen	Sekavuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Melko harvinainen	Unettomuus

Melko harvinainen	Masennus
Hyvin harvinainen	Hallusinaatiot
Tuntematon	Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Huimaus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Vapina
Melko harvinainen	Pyörtyminen
Harvinainen	Kouristuskouristukset
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän	
Harvinainen	Sydänperäiset rintakivut
Hyvin harvinainen	Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammio- ja takykardia)
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Hyvin yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Harvinainen	Maha- ja pohjukaissuolihaavat
Hyvin harvinainen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa- ja sappi	
Melko harvinainen	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Harvinainen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	

Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Kaatuminen
Tutkimukset	
Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita on raportoitu rivastigmiinihoitoa saaneilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus
Yleinen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Yleinen	Levottomuus
Tuntematon	Aggressiivisuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Huimaus
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Parkinsonin taudin paheneminen
Yleinen	Hidasliikkeisyys
Yleinen	Liikehäiriöt
Melko harvinainen	Dystonia
Sydän	
Yleinen	Bradykardia
Melko harvinainen	Eteisvärinä
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat

Yleinen	Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Lihasjäykkyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Horjuva kävely

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

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt häiritsevyydet, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä häiritsevyyksiä 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
Lihasjäykkyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletaalin jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0

Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0
--------------------------	---------	---

4.9 Yliannostus

Oireet:

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa. Kun oireita on esiintynyt niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena, bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa on otettu 46 mg; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa.

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: 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 määrääjain 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskäytyn 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 sovitetuista annoksista 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 huomioda, 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 hoitjakson 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	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5

24 viikon kohdalla $\pm$ SD				
Mukautettu ero hoitojen välillä	2,88 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	3,54 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		< 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 $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 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 $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 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

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.

Metabolia

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* -tutkimuksista ja eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit 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.

Erittyminen

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ^{14}C -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.

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.

Potilaat, joilla on 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.

Potilaat, joilla on 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 10^4 kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Piidioksidi, kolloidinen
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate
Painomuste – musta S-1-17822/S-1-17823
Shellakkapäällyste 45 %
Musta rautaoksidi
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- HDPE-tablettipurkki, jossa polypropeenikorkki ja sinetöity kansi: 250 kapselia
- 28, 56 tai 112 kapselia läpinäkyvässä PVC/Alu-läpipainopakkauksissa
- 50 x 1 kapseli perforoiduissa PVC/Alu-kerta-annosläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/011

EU/1/09/513/012

EU/1/09/513/013

EU/1/09/513/014

EU/1/09/513/015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää rivastigmiinia vetytartraattina, joka vastaa 6 mg:aa rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kapselin yläosa on oranssi ja siihen on painettu ”R”, kapselin alaosa on vaaleanpunainen ja siihen on painettu ”6”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitusaannos 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 terapeutista hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjoin, 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 useamman päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan 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 haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Lapset:

Rivastigmiinin käyttöä lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on kontraindisoitu potilailla,

- jotka ovat yliherkkiä rivastigmiinille, muille karbamaattijohdoksille tai valmisteiden apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon erityistä. 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). Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiiniä Tevaa 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 vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa, ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

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 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Rivastigmiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin eikä embryofetaaliseen kehitykseen lukuunottamatta emioille toksisilla annoksilla. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. 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

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

Seuraavat, taulukossa 1 kuvatut haittavaikutukset, on koottu rivastigmiinilla hoidettujen Alzheimerin dementiaa sairastavien potilaiden haittavaikutuksista.

Taulukossa 1 haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyyssuokitusluokitusjärjestelmän mukaisesti. Yleisyyssuokitusluokitus on määritelty seuraavasti: 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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 *

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Tuntematon	Nestehukka
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Kiihtymystilat
Yleinen	Sekavuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Melko harvinainen	Unettomuus
Melko harvinainen	Masennus
Hyvin harvinainen	Hallusinaatiot
Tuntematon	Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto	

Hyvin yleinen	Huimaus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Vapina
Melko harvinainen	Pyörtyminen
Harvinainen	Kouristuskouristukset
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän	
Harvinainen	Sydänperäiset rintakivut
Hyvin harvinainen	Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteiskammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia)
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Hyvin yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Harvinainen	Maha- ja pohjukaissuolihaavat
Hyvin harvinainen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa- ja sappi	
Melko harvinainen	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Harvinainen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Kaatuminen
Tutkimukset	

Yleinen	Painon lasku
---------	--------------

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita on raportoitu rivastigmiinihoitoa saaneilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus
Yleinen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Yleinen	Levottomuus
Tuntematon	Aggressiivisuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Huimaus
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Parkinsonin taudin paheneminen
Yleinen	Hidasliikkeisyys
Yleinen	Liikehäiriöt
Melko harvinainen	Dystonia
Sydän	
Yleinen	Bradykardia
Melko harvinainen	Eteisvärinä
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Yleinen	Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	

Yleinen	Voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Lihasjäykkyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Horjuva kävely

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

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt häiritsevyydet, 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 häiritsevyyksiä 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
Lihasjäykkyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletaalin jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

4.9 Yliannostus

Oireet:

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei ole liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa. Kun oireita on esiintynyt niihin ovat kuuluneet pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, verenpaineen nousu tai hallusinaatiot. Koliiniesteraasin estäjien sykkeeseen kohdistuvan tunnetun vagotonisen vaikutuksen seurauksena, bradykardiaa ja/tai pyörtymistä saattaa myös esiintyä. Yhdessä tapauksessa on otettu 46 mg; yleishoidolla potilas parani täydellisesti 24 tunnin kuluessa.

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: 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 määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (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 sovitetuista 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 terapeuttien 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	2,88 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		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	3,54 ¹		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹		< 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

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.

Metabolia

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* -tutkimuksista ja eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit 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.

Erittyminen

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääsiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ^{14}C -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.

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.

Potilaat, joilla on 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.

Potilaat, joilla on 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 10^4 kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Piidioksidi, kolloidinen
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate
Painomuste – musta S-1-17822/S-1-17823
Shellakkapäälyste 45 %
Musta rautaoksidi
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- HDPE-tablettipurkki, jossa polypropeenikorkki ja sinetöity kansi: 250 kapselia
- 28, 56 tai 112 kapselia läpinäkyvässä PVC/Alu-läpipainopakkauksissa
- 50 x 1 kapseli perforoiduissa PVC/Alu-kerta-annosläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park, Eastbourne,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Iso-Britannia

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

TEVA Santé Sa
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Ranska

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistuslupan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että ennen kuin tuote päästetään markkinoille ja niin kauan kuin tuote on markkinoilla, myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on kunnossa ja toimiva.

PSUR:t

Rivastagmine Teva kovia kapsleita koskevan turvallisuuskatsausten toimitusohjelman tulee noudattaa vertailulääkevalmistetta koskevaa ohjelmaa.

Lääkevalmistteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Pahvikotelo – Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 1,5 mg rivastigmiinia (vetytartraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaukset

28 kovaa kapselia

50 x 1 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

Purkit

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI**

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine Teva 1,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus – Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivasigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkki - Itsekiinnittyvä paperinen etiketti – Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

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

Käyt. viim.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Pahvikotelo – Rivastigmine Teva 3 mg kovat kapselit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine Teva 3 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 3 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaukset

28 kovaa kapselia

50 x 1 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

Purkit

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI**

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine Teva 3 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus – Rivastigmine Teva 3 mg kovat kapselit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivasigmine Teva 3 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkki - Itsekiinnittyvä paperinen etiketti – Rivastigmine Teva 3 mg kovat kapselit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine Teva 3 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 3 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

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

Käyt. viim.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Pahvikotelo – Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaukset

28 kovaa kapselia

50 x 1 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

Purkit

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI**

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine Teva 4,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus – Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkki - Itsekiinnittyvä paperinen etiketti – Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

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

Käyt. viim.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo – Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 6 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaukset

28 kovaa kapselia

50 x 1 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

Purkit

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivastigmine Teva 6 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus – Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkki - Itsekiinnittyvä paperinen etiketti – Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit
rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää 6 mg rivastigmiinia (vetytartraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

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

Käyt. viim.

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

Teva Pharma B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/513/016

EU/1/09/513/017

EU/1/09/513/018

EU/1/09/513/019

EU/1/09/513/020

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit
Rivastigmine Teva 3,0 mg kovat kapselit
Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit
Rivastigmine Teva 6,0 mg kovat kapselit
rivastigmiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Rivastigmine Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Rivastigmine Teva -kapseleita
3. Miten Rivastigmine Teva -kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivastigmine Teva -kapseleiden säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ RIVASTIGMINE TEVA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Rivastigmine Teva -kapselien vaikuttava aine on rivastigmiini.

Rivastigmine Teva kuuluu koliiniesteraasien estäjien lääkeryhmään..

Rivastigmine Teva -kapseleita käytetään Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla esiintyvien muistihäiriöiden hoitoon.

Sitä käytetään myös dementiaan hoitoon potilailla, joilla on Parkinsonin tauti.

2. ENNEN KUIN OTAT RIVASTIGMINE TEVA -KAPSELEITA

ÄLÄ ota Rivastigmine Teva -kapseleita

- jos olet allerginen (yliherkkä) rivastigmiinille (vaikuttavalle aineelle) tai Rivastigmine Teva -kapseleiden jollekin muulle, tämän pakkausselosteen kohdassa 6 mainitulle aineelle
- Jos jokin näistä koskee sinua, kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Rivastigmine Tevaa.

Ole erityisen varovainen Rivastigmine Teva -kapseleiden suhteen

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen
- rytmihäiriöitä
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut oireileva mahahaava
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut astma tai jokin vaikea hengityselinsairaus
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut, virtsaamisvaikeuksia
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut kouristuskohtauksia
- 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 ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua tai 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 Tevaa moneen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Rivastigmine Teva -kapseleiden käyttöä ei suositella lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Rivastigmine Tevaa ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on samankaltainen vaikutus kuin Rivastigmine Tevalla. Rivastigmine Teva saattaa vaikuttaa antikolinergisten lääkkeiden vaikutuksiin (lääkkeitä, joita käytetään vatsakramppeihin tai kouristusten lievittämiseen, Parkinsonin taudin hoitoon tai matkapahoinvoinnin ehkäisyyn).

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

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos tulet raskaaksi hoidon aikana. Rivastigmine Teva -kapseleiden käyttöä tulisi välttää raskauden aikana, ellei käyttö ole ehdottoman välttämätöntä.

Rivastigmine Teva -kapseleita käyttävät naiset eivät saa imettää.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo sinulle, voitko sairaudestasi huolimatta ajaa autoa ja käyttää koneita turvallisesti.

Rivastigmine Teva saattaa aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta varsinkin hoidon alussa tai kun annosta lisätään. Jos sinulla on huimausta tai uneliaisuutta, et saa ajaa autoa, käyttää koneita eikä tehdä mitään muutakaan tarkkaavaisuutta vaativaa.

3. MITEN RIVASTIGMINE TEVA -KAPSELEITA OTETAAN

Ota Rivastigmine Teva -kapseleita juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäritäsi tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoidon aloittaminen

Lääkärisi kertoo sinulle, mitä rivastigmiini-annosta käytät.

- Hoito aloitetaan yleensä pienellä annoksella.
- Lääkäri suurentaa annostasi vähitellen riippuen siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun.
- Suurin mahdollinen annos on 6,0 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

Jos et ole käyttänyt Rivastigmine Tevaa moneen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lääkkeen käyttäminen

- Kerro sinua hoitavalle henkilölle, että käytät Rivastigmine Tevaa
- Jotta hoidosta olisi hyötyä, lääke on otettava joka päivä.
- Rivastigmine Teva otetaan kahdesti vuorokaudessa aamuisin ja iltaisin, ruokailun yhteydessä.
- Kapselit niellään kokonaisina nesteen kera.
- Kapseleita ei saa avata eikä murskata.

Jos otat enemmän Rivastigmine Teva -kapseleita kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän Rivastigmine Tevaa kuin sinun pitäisi, kerro asiasta lääkärillesi.. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Joillekin henkilöille vahingossa otettu yliannos on aiheuttanut pahoinvointia, oksentelua, ripulia, korkeaa verenpainetta tai hallusinaatioita. Myös sydämen harvalyöntisyyttä ja pyörtymistä saattaa esiintyä.

Jos unohdat ottaa Rivastigmine Teva -kapseleita

Jos olet unohtanut ottaa Rivastigmine Teva -annoksesi, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen 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, Rivastigmine Tevakin 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.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu suunnilleen mainittuina esiintymistiheyksinä:

Hyvin yleinen:	esiintyy useammin kuin 1 käyttäjällä 10:stä
Yleinen:	esiintyy 1 - 10 käyttäjällä 100:sta
Melko harvinainen:	esiintyy 1 - 10 käyttäjällä 1000:sta
Harvinainen:	esiintyy 1 - 10 käyttäjällä 10 000:sta
Hyvin harvinainen:	esiintyy harvemmin kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Hyvin yleiset

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

Yleiset

- Ahdistuneisuus
- Hikoilu
- Päänsärky
- Närästys
- Painon lasku
- Vatsakipu
- Kiihtyneisyys

- Väsymys tai heikotus
- Yleinen huonovointisuus
- Vapina tai sekavuus

Melko harvinaiset

- Masennus
- Univaikeudet
- Pyörtyminen tai kaatuminen
- Maksatoiminnan muutokset

Harvinaiset

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

Hyvin harvinaiset

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

Tuntematon

- Raju oksentelu, joka voi aiheuttaa ruokatorven (esofagus) repeäm
- 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

Potilaat, joilla on Parkinsonin taudin dementia

Näillä potilailla voi esiintyä joitakin haittavaikutuksia tavallista yleisemmin. Heillä esiintyy myös joitakin muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset

- Vapina

Yleiset

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

Melko harvinaiset

- Sydämen rytmihäiriöt ja liikehäiriöt

Muita Rivastigmiini -depotlaastarien käytön yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä myös kovia kapseleita käytettäessä:

Yleiset

- Kuume
- Vaikea sekavuus

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

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. RIVASTIGMINE TEVA -KAPSELEIDEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Rivastigmine Teva -kapseleita pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Rivastigmine Teva sisältää

Vaikuttava aine on rivastigmiini.

Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit sisältävät 1,5 mg rivastigmiinia rivastigmiinivetytartraattina.

Rivastigmine Teva 3,0 mg kovat kapselit sisältävät 3,0 mg rivastigmiinia rivastigmiinivetytartraattina.

Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit sisältävät 4,5 mg rivastigmiinia rivastigmiinivetytartraattina.

Rivastigmine Teva 6,0 mg kovat kapselit sisältävät 6,0 mg rivastigmiinia rivastigmiinivetytartraattina.

Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö - mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori - titaaniidioksidi (E171), liivate ja painomuste S-1-17822/S-1-17823

(shellakkapäälyste 45 % etanolissa sisältäen mustaa rautaoksidia, N-butyylialkoholia, isopropyylialkoholia, propyleenialkoholia ja ammoniumhydroksidia). Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg kovat kapselit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kova kapseli

- Rivastigmine Teva 1,5 mg kovat kapselit: valkoinen yläosa, johon painettu "R" ja valkoinen alaosa, johon painettu "1,5".
- Rivastigmine Teva 3 mg kovat kapselit: vaaleanpunainen yläosa, johon painettu "R" ja vaaleanpunainen alaosa, johon painettu "3".
- Rivastigmine Teva 4,5 mg kovat kapselit: oranssi yläosa, johon painettu "R" ja oranssi alaosa, johon painettu "4,5".
- Rivastigmine Teva 6 mg kovat kapselit: oranssi yläosa, johon painettu "R" ja vaaleanpunainen alaosa, johon painettu "6".

Rivastigmine Teva -kapselit ovat 28, 56 ja 112 kapselin läpipainopakkauksissa, 50 x 1 kapselin perforoiduissa läpipainopakkauksissa ja 250 kapselin muovipurkeissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tai:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Unkari

Tai:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Iso-Britannia

Tai:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Tai:
TEVA Santé Sa,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Ranska

Tai:
Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Tsekin tasavalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}.

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