

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hörð hylki.
Rivastigmine HEXAL 3 mg hörð hylki
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hörð hylki
Rivastigmine HEXAL 6 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 1,5 mg af rivastigmini.
Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.
Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 4,5 mg af rivastigmini.
Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Beinhvítt eða ljósgulleitt þurrefni í hylki með gulri hettu og gulum bol, með rauðri áletrun „RIV 1,5 mg“ á bolnum.

Beinhvítt eða ljósgulleitt þurrefni í hylki með appelsínugulri hettu og appelsínugulum bol með rauðri áletrun „RIV 3 mg“ á bolnum.

Beinhvítt eða ljósgulleitt þurrefni í hylki með rauðri hettu og rauðum bol með hvítri áletrun „RIV 4,5 mg“ á bolnum.

Beinhvítt eða ljósgulleitt þurrefni í hylki með rauðri hettu og appelsínugulum bol með rauðri áletrun „RIV 6 mg“ á bolnum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn einkennum vægs til í meðallagi alvarlegs Alzheimerssjúkdóms.
Meðferð gegn einkennum vægra til í meðallagi alvarlegra vitglapa hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu í greiningu og meðferð Alzheimersvitglapa eða vitglapa í Parkinsonsveiki á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Greining skal vera í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Ekki skal hefja meðferð með rivastigmini nema þar til bær aðili fylgist reglulega með lyfjanotkun sjúklingsins.

Skammtar

Gefa á rivastigmin tvisvar sinnum á dag, með morgunverði og kvöldverði. Hylkin á að gleypa í heilu lagi.

Upphafsskammtur

1,5 mg tvisvar sinnum á dag.

Aðlögun skammta

Upphafsskammtur er 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Ef þessi skammtur þolist vel í a.m.k. tvær vikur, má auka skammtinn í 3 mg tvisvar sinnum á dag. Áframhaldandi aukning í 4,5 mg og síðan 6 mg tvisvar sinnum á dag á einnig að byggjast á því að viðkomandi hafi þolað vel fyrri skammt í a.m.k. tvær vikur.

Ef aukaverkanir (t.d. ógleði, uppköst, kviðverkir eða lystarleysi), þyngdartap eða versnun utanstrýtu-einkenna (t.d. skjálfti) hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki koma fram meðan á meðferð stendur, gæti dugað að sleppa einum eða fleiri skömmtum. Ef aukaverkanirnar hverfa hins vegar ekki, ætti að minnka daglegan skammt tímabundið í þann skammt sem áður þoldist vel og vera má að hætta þurfi meðferð.

Viðhaldsskammtur

Virkur skammtur er 3-6 mg tvisvar sinnum á dag. Til að ná sem mestum árangri af meðferð ættu sjúklingar að taka stærsta skammt sem þeir þola vel. Ráðlagður hámarksskammtur er 6 mg tvisvar sinnum á dag.

Viðhaldsmeðferð má halda áfram svo lengi sem árangur af meðferð sjúklings helst. Því á að endurmeta klínískt gagn rivastigmins reglulega, einkum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með minna en 3 mg tvisvar sinnum á dag. Hafi ekki hægt á versnun vitglapaeinkenna eftir 3 mánaða meðferð með viðhaldsskammti skal hætta meðferðinni. Einnig skal íhuga að hætta meðferð þegar meðferðaráhrif eru ekki lengur greinanleg.

Ekki er hægt að segja fyrir um svörun hvers einstaklings við rivastigmini. Hins vegar sást meiri ávinningur af meðferð hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með í meðallagi mikil vitglöp. Einnig sást meiri ávinningur hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með ofsjónir (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðar hafa ekki verið rannsökuð í samanburðarrannsóknum með lyfleysu í lengri tíma en 6 mánuði.

Meðferð hafin að nýju

Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Síðan á að aðlaga skammta eins og lýst er að framan.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hins vegar skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaaðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar skammtaháðar aukaverkanir. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir, hins vegar má nota rivastigmin hylki hjá þessum sjúklingum ef haft er náð eftirlit með þeim (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun rivastigmins á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, rivastigmini, fyrir öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnanna, sem talin eru upp í kafla 6.1.

Fyrri saga um viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin-plásturs (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eykst yfirleitt eftir því sem skammtar verða stærri. Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Húðviðbrögð á plástursstað geta komið fram við notkun rivastigmin-plásturs og eru yfirleitt væg eða miðlungs alvarleg. Slík viðbrögð ein og sér benda ekki til ofnæmis. Notkun rivastigmin-plásturs getur þó leitt til ofnæmissnertihúðbólgu.

Kanna skal möguleikann á ofnæmissnertihúðbólgu ef viðbrögð á plástursstað ná út fyrir plásturinn, ef merki finnast um alvarlegri staðbundin viðbrögð (s.s. versnandi hörundsroði, bjúgur, bólur, blöðrur) og ef einkennin hafa ekki gengið vel til baka 48 klukkustundum eftir að plásturinn er tekinn af. Í slíkum tilfellum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Sjúklingum sem fá viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin-plásturs, og sem þurfa áfram á meðferð með rivastigmini að halda, skal einungis skipt yfir í meðferð með rivastigmini til inntöku að undangengnu neikvæðu ofnæmisprófi og undir nánu læknisfræðilegu eftirliti. Mögulegt er að sumir sjúklingar sem eru næmir fyrir rivastigmini við útsetningu fyrir rivastigmin-plástri geti ekki notað nokkurt annað lyfjaform rivastigmins.

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá að sjúklingar hafi fengið ofnæmishúðbólgu (útbreidda) við notkun rivastigmins, óháð íkomuleið (til inntöku, um húð). Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Veita skal sjúklingum og umönnunaraðilum upplýsingar varðandi þessi atriði.

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háþrýstingur og ofskynjanir hjá sjúklingum með Alzheimers-vitglöp og versnun utanstrýttueinkenna, einkum skjálfta, hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki) hafa komið fram skömmu eftir að skammtur er aukinn. Nægt getur að minnka skammta. Í öðrum tilvikum hefur notkun rivastigmin verið hætt (sjá kafla 4.8).

Meltingarfærakvillar, t.d. ógleði, uppköst og niðurgangur, eru skammtaháðir og geta komið fram, einkum í upphafi meðferðar og/eða við stækkun skammta (sjá kafla 4.8). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá konum. Sjúklinga sem eru með einkennum ofþornunar vegna langvarandi uppkasta eða niðurgangs má meðhöndla með vökvagjöf í æð og skammtaminnkun eða með því að stöðva meðferð ef þeir greinast og fá meðferð fljótt. Ofþornun getur haft alvarlegar afleiðingar.

Sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm geta léttst. Kólínerasahemlar, þ.á m. rivastigmin, hafa verið tengdir þyngdartapi hjá þessum sjúklingum. Fylgjast skal með þyngd sjúklings meðan á meðferð stendur.

Komi fram svæsin uppköst í tengslum við meðferð með rivastigmini verður að gera viðeigandi breytingar á skömmtum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Nokkur tilvik svæsinna uppkasta leiddu til rofs á vélinda (sjá kafla 4.8). Slík tilvik virtust einkum koma fram eftir skammtaaukningu eða stóra skammta af rivastigmini.

Gæta skal varúðar þegar rivastigmin er notað handa sjúklingum sem hafa sjúkan sínushnútt eða aðrar leiðsluflanir (leiðslurof í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 4.8).

Lenging QT bils á hjartalínuriti getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með ákveðnum kólnesterasahemlum, þ.m.t. rivastigmini. Rivastigmin getur valdið hægtakti sem er áhættuþáttur fyrir margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes), einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru með, eða hafa fjölskyldusögu um, QTc lengingu eða eru í aukinni hættu á að fá margbreytilegan sleglahraðtakt; til dæmis þeim sem eru með hjartabilun sem ekki hefur náðst stjórn á, nýlegt hjartadrep, hæglátt, tilhneigingu til blóðkalíumlækkunar eða blóðmagnesiúmlækkunar, eða eru samhliða á meðferð með lyfjum sem vitað er að valda lengingu á QT bili og/eða margbreytilegum sleglahraðtakti. Einnig getur verið þörf á klínísku eftirliti (hjartalínuriti) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Rivastigmin getur valdið aukinni seytingu magasýru. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með virkt maga- eða skeifugarnarsár og sjúklinga sem hafa tilhneigingu til þessara sjúkdóma. Kólnesterasahemlum skal ávísa með varúð handa sjúklingum með sögu um astma eða lungnateppu.

Kólinvirk lyf geta leitt til eða valdið versnun á þvagteppu og krömpum. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa tilhneigingu til slíkra sjúkdóma.

Notkun rivastigmins handa sjúklingum með alvarleg vitglöp í Alzheimerssjúkdómi eða í Parkinsons-veiki, aðrar gerðir vitglapa eða aðrar gerðir minnstruflana (t.d. aldurstengd vitglöp) hefur ekki verið rannsökuð og því er notkun hjá þessum sjúklingahópum ekki ráðlögð.

Eins og önnur kólinvirk lyf getur rivastigmin aukið eða valdið utanstrýtueinkennum. Sést hefur versnun (þ.m.t. hæghreyfingar, ranghreyfingar, óeðlilegt göngulag) og aukin tíðni eða alvarleiki skjálfta hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum leiddi framan- greint til þess að notkun rivastigmins var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmins af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínísku eftirliti með þessum auka- verkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fara skal nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaaðlögun samkvæmt þoli einstaklings. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hins vegar má nota rivastigmin hjá þessum sjúklingum ef haft er náð eftirlit með þeim.

Vera má að sjúklingar sem eru léttari en 50 kg fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eins og aðrir kólnesterasahemlar getur rivastigmin aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja af flokki succinylcolins, meðan á svæfingu stendur. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar valin eru svæfingalyf. Íhuga má hugsanlegar skammtabreytingar eða að gera hlé á meðferðinni ef það er talið nauðsynlegt.

Með tilliti til lyfhrifa og hugsanlegra samanlagðra áhrifa ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólinvirkum efnum. Rivastigmin getur truflað verkun andkólinvirkra lyfja (t.d. oxýbútýríns, tolteródíns).

Greint hefur verið frá samanlögðum áhrifum sem leiða til hægláttar (sem endað gæti með yfirliði) við samanlagða notkun ýmissa beta-blokkara (þar á meðal er atenólól) og rivastigmins. Talið er að beta-blokkar til meðhöndlunar á hjartasjúkdómum tengist helstu áhættunni, en einnig hafa borist skýrslur um sjúklinga sem nota aðra beta-blokka. Þess vegna skal gæta varúðar þegar rivastigmin tengist beta-blokkum og einnig öðrum hægláttarlyfjum (t.d. lyfja af flokki III við hjartsláttaróreglu, kalsíum-ganga-blokka, dígítalis glýkósíðs og pílókarpíns).

Úr því að hægs láttur er áhættuþáttur þess að fram komi torsades de pointes-hjartsláttaróregla, skal fylgjast af athygli með tengslum rivastigmis og QT lengingar- eða torsade de pointes-örvandi lyfja svo sem geðrofslyfja, en það eru sum fenótíasín (klórprómasín, levomeprómasín), bensamíð (súlpíríð, súltópríð, amisúlpíríð, tíapíríð, veralípíríð), pímosíð, halóperídól, dróperídól, sísapíríð, sítalópram, difemaníl, eryþrómysín IV, halófantrín, mísólastín, metadón, pentamídín og moxíflóxasín og eins getur þurft klínískt eftirlit (hjartalínurit, ECG).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engar milliverkanir lyfjahvarfa fram milli rivastigmis og digoxins, warfarins, diazepams eða fluoxetins. Notkun rivastigmis truflar ekki áhrif warfarins á lengingu protrombintíma. Þegar rivastigmin og digoxin voru notuð samhliða, komu ekki fram nein óæskileg áhrif á leiðni í hjarta.

Á grundvelli umbrota rivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar, enda þótt það geti hamlað bútýrýlkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Rivastigmin og/eða umbrotsefni fóru yfir fylgju hjá dýrum á meðgöngu. Ekki er vitað hvort þetta gerist hjá mönnum. Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknnum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Hjá dýrum berst rivastigmin í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort rivastigmin skilst út í brjóstamjólk. Því ættu konur sem nota rivastigmin ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar aukaverkanir af völdum rivastigmis komu fram á frjósemi eða æxlunargetu hjá rottum (sjá kafla 5.3). Áhrif rivastigmis á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alzheimerssjúkdómur getur smám saman valdið skertri hæfni til aksturs eða dregið úr hæfni til notkunar véla. Ennfremur getur rivastigmin valdið sundli og syfju, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Afleiðing þessa er að rivastigmin hefur væg eða í meðalagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skal læknir sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklunga með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókins tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir (aukaverkanir, ADRs) sem oftast er greint frá tengjast meltingarfærum, þ.m.t. ógleði (38%) og uppköst (23%), einkum meðan verið er að stilla skammta af. Kvenkyns sjúklingar í klínískum rannsóknum reyndust viðkvæmari en karlkyns sjúklingar fyrir aukaverkunum frá meltingarfærum og þyngdartapi.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Aukaverkanir í töflu 1 og töflu 2 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Eftirfarandi aukaverkunum sem taldar eru upp í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum á meðferð með rivastigmini við vitglöpum vegna Alzheimerssjúkdóms.

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring Mjög algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi Minnkuð matarlyst Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Æsingur Rugl Kvíði Martraðir Svefnleysi Þunglyndi Ofskynjanir Árásargirni, óróleiki
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Sundl Höfuðverkur Svefndrungi Skjálfti Yfirlið Krampar Utanstrýmueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsons-veiki) Hliðarsveigja á hrygg (Pisa-heilkenni)
Hjarta Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Hjartaöng Hjartsláttartruflanir (t.d. hægsláttur, A-V leiðslurof, gáttatif og hraðsláttarköst) Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar Koma örsjaldan fyrir	Háþrýstingur
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir Maga- og skeifugarnarsár Blæðingar í meltingarvegi Brisbólga Nokkur tilvik um svæsin uppköst leiddu til rofs á vélinda (sjá kafla 4.4)
Lifur og gall Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hækkuð lifrarpróf Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Ofsvitnun Útbrot Kláði, ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanlíðan Fall

Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap
---	------------

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun á Rivastigmin forðaplástrum: óráði, hita, minnkaðri matarlyst, þvagleka (algengt), skynhreyfiofþvirkni (sjaldgæft), hörundsroða, ofsakláða, blöðrum, ofnæmishúðbólgu (tíðni ekki þekkt).

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmin hylkjum .

Tafla 2

Efnaskipti og næring Algengar Algengar	Minnkuð matarlyst Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi Kvíði Óróleiki Ofskynjanir, sjónrænar Þunglyndi Árásargirni
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Skjálfti Sundl Svefndrungi Höfuðverkur Parkinsonsveiki (versnandi) Hæghreyfingar Ranghreyfingar Vanhreyfni Vélrænn stirðleiki í hreyfingum (cogwheel rigidity) Vöðvaspennutruflun Hliðarsveigja á hrygg (Pisa-heilkenni)
Hjarta Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægsláttur Gáttatíf A-V leiðslurof Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Lágþrýstingur
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir Óhófleg munnvatnsmyndun
Lifur og gall Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar Tíðni ekki þekkt	Ofsvitnun Ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar	Fall

Algengar	Þreyta og þróttleysi
Algengar	Röskun á göngulagi
Algengar	Parkinsonsgöngulag

Eftirfarandi aukaverkun til viðbótar hefur komið fram í rannsókn hjá sjúklingum með vitglöp í tengslum við Parkinsonsveiki sem meðhöndlaðir voru með rivastigmin-forðaplástrum: æsingur (algeng).

Í töflu 3 kemur fram fjöldi og hlutfall sjúklinga sem sýndu fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglad versnun einkenna Parkinsonsveiki í klínísku rannsókninni sem gerð var á notkun rivastigmin hjá sjúklingum með vitglöp í tengslum við Parkinsonsveiki og stóð yfir í 24 vikur.

Tafla 3

Fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglad versnun einkenna Parkinsonsveiki hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki	Rivastigmin n (%)	Lyfleysa n (%)
Heildarfjöldi sjúklinga í rannsókninni	362 (100)	179 (100)
Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk fyrirfram skilgreinda aukaverkun (aukaverkanir)	99 (27,3)	28 (15,6)
Skjálfti	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonsveiki (versnun)	12 (3,3)	2 (1,1)
Óhófleg munnvatnsmyndun	5 (1,4)	0
Ranghreyfingar	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonsheilkenni	8 (2,2)	1 (0,6)
Vanhreyfingar	1 (0,3)	0
Hreyfingaraskanir (movement disorder)	1 (0,3)	0
Hæghreyfingar	9 (2,5)	3 (1,7)
Vöðvaspennutrufun	3 (0,8)	1 (0,6)
Afbrigðilegt göngulag	5 (1,4)	0
Vöðvastífleiki	1 (0,3)	0
Jafnvægisraskanir	3 (0,8)	2 (1,1)
Stoðkerfisstirðleiki	3 (0,8)	0
Stirðleiki	1 (0,3)	0
Hreyfiraskanir (motor dysfunction)	1 (0,3)	0

Tilkynning um grun um aukaverkanir

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Þegar um ofskömmun af slysi hefur verið að ræða, hafa í flestum tilvikum ekki komið fram nein klínísk einkenni og nánast allir sjúklinganna hafa haldið áfram meðferð með rivastigmini 24 klst. eftir ofskömmunina.

Tilkynnt hefur verið um kólínergar eiturverkanir með múskarínvirkum einkennum sem koma fram við miðlungsmiklar eitanir, eins og ljósopsþrengingu, roða, meltingartruflanir þ.m.t. kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang, hægslátt, berkjukrampa og aukna berkjuseytingu, svitamyndun, ósjálfráð þvaglát og/eða hægðir, tárarennslí, lágþrýsting og aukna munnvatnsmyndun.

Í alvarlegri tilvikum geta nitkótínáhrif þróað einkenni eins og vöðvamáttleysi, knippismyndun (fasciculations), flog og öndunarstöðvun sem hugsanlega geta verið banvæn.

Eftir markaðssetningu hafa auk þess komið fram tilvik af svima, skjálfta, höfuðverk, svefnhöfða, rugli, háþrýstingi, ofskynjunum og vanlíðan.

Meðferð

Vegna þess að helmingunartími rivastigmisins í plasma er u.þ.b. 1 klst. og hömlun á acetýlkólinesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með því þegar um er að ræða ofskömmun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmis næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmun með verulegri ógleði og uppköstum er að ræða, ætti að íhuga notkun uppslústillandi lyfja. Veita skal meðferð við öðrum aukaverkunum í samræmi við einkenni og eftir þörfum.

Nota má atropin við alvarlegri ofskömmun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropínsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klínísku svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðdeyfðarlyf, kólinesterasahemlar, ATC-flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetýl- og bútýrýlkólinesterasahemill af carbamat gerð, sem er talinn auðvelda flutning kólinvirkra taugaboða með því að hægja á niðurbroti acetýlkólíns sem starfhæfar kólinvirkar taugafurur gefa frá sér. Þannig getur rivastigmin haft bætandi áhrif á kólinvirk vitglöp sem tengjast Alzheimerssjúkdómi og Parkinsonsveiki.

Rivastigmin verkar á markensímið með því að mynda flétta með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirkt um tíma. Hjá heilbrigðum ungum mönnum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr acetýlkólinesterasa (AChE) virkni í heila- og mænuvökva um u.þ.b. 40% innan 1,5 klst. frá lyfjagjöf. Virkni ensímsins nær upphaflegu gildi u.þ.b. 9 klst. eftir að hámarkshömlun hefur náðst. Hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var hömlun rivastigmisins á AChE í heila- og mænuvökva skammtaháð að 6 mg tvisvar sinnum á dag, sem var stærsti skammtur sem var rannsakaður. Hömlun á bútýrýlkólinesterasavirkni í heila- og mænuvökva hjá 14 sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem voru meðhöndlaðir með rivastigmini var svipuð og á AChE.

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Alzheimerssjúkdómi

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmisins með því að nota þrjú óháð, vettvangssértæk matstæki, sem metin voru með reglulegu millibili á 6 mánaða meðferðartíma. Um var að ræða ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (Progressive Deterioration Scale, mat þess sem annast sjúklinginn á færni hans til athafna daglegs lífs, t.d. eigin umhirða, geta til að borða sjálfur, geta til að klæðast sjálfur, þátttaka í heimilisstörfum t.d. við innkaup, minni á færni til að ná áttum í umhverfinu sem og þátttaka í fjármálum heimilisins o.s.frv.).

Sjúklingarnir í rannsókninni voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24.

Niðurstöður fyrir klínísku svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmtum af þeim þremur undirstöðu 26 vikna fjölsetra rannsóknum hjá sjúklingum með væg til í meðallagi alvarleg Alzheimersvitglöp er að finna í töflu 4 hér á eftir. Klínískt marktæk framför í þessum rannsóknum var skilgreind fyrirfram sem minnst 4 stiga framför skv. ADAS-Cog, framför skv. CIBIC-Plus eða að minnsta kosti 10% framför skv. PDS.

Auk þess er post-hoc skilgreiningu á svörun að finna í sömu töflu. Önnur skilgreining á svörun er að það þurfti 4 stiga eða meiri framför á ADAS-Cog, enga versnun á CIBIC-Plus og enga versnun á PDS.

Meðaltal raunverulegs dagsskammts fyrir svarendur í 6-12 mg hópnum, samkvæmt þessari skilgreiningu, var 9,3 mg. Mikilvægt er að taka fram að mælikvarðar sem voru notaðir í þessum tilgangi eru mismunandi og beinn samanburður á niðurstöðum fyrir mismunandi lyf er ekki réttmætur.

Tafla 4

	Sjúklingar með klínískt marktæka svörun (%)			
	Meðferðarákvörðunargreining (intent to treat)		Greining með aðferðinni „last observation carried forward“	
Mælingar á svörun	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Lyfleysa N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Lyfleysa N=444
ADAS-Cog: framför um minnst 4 stig	21 ^{***}	12	25 ^{***}	12
CIBIS-Plus: framfarir	29 ^{***}	18	32 ^{***}	19
PDS: minnst 10% framfarir	26 ^{***}	17	30 ^{***}	18
Minnst 4 stiga framfarir á ADAS-Cog án þess að versnun yrði skv. CIBIS-Plus og PDS	10 [*]	6	12 ^{**}	6

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

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Parkinsonsveiki

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmins á vitglöp í Parkinsonsveiki, í 24 vikna fjölsetra, tvíblindri kjarnarannsókn með samanburði við lyfleysu og í 24 vikna opinni framlengingu rannsóknarinnar. Sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24. Virkni var staðfest með notkun tveggja óháðra kvarða sem metnir voru með reglulegu millibili í 6 mánaða meðferðarlotu, eins og fram kemur í töflu 5 hér á eftir: ADAS-Cog, sem er mat á skilvitlegri starfsemi og heildarmatið ADCS-CGIC (Alzheimer's disease cooperative study-clinician's global impression of change).

Tafla 5

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Lyfleysa
ITT + RDO þýði	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	Á ekki við 3,8 ± 1,4	Á ekki við 4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	2,88 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við 0,007 ²	
ITT + LOCF þýði	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	Á ekki við 3,7 ± 1,4	Á ekki við 4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	3,54 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við <0,001 ²	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunngildi ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate). Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.

² Meðaltöl upplýsinga eru tilgreind til hagræðis, flokkunargreining gerð með van Elteren prófi. ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs; LOCF: Last observation carried forward.

Enda þótt sýnt hafi verið fram á áhrif meðferðar hjá öllu rannsóknarþýðinu bentu gögn til þess að meiri áhrif meðferðar samanborið við lyfleysu kæmu fram hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með í

meðallagi mikil vitglöp í Parkinsonsveiki. Einnig sáust meiri áhrif meðferðar hjá þeim sjúklingum sem voru með ofsjónir (sjá töflu 6).

Tafla 6

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa
	Sjúklingar með ofsjónir		Sjúklingar án ofsjóna	
ITT + RDO þýði	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Sjúklingar með í meðallagi mikil vitglöp (MMSE 10-17)		Sjúklingar með væg vitglöp (MMSE 18-24)	
ITT + RDO þýði	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunngildi ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate). Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.
ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rivastigmini hjá öllum undirhópum barna við meðferð við Alzheimersvitglöpum og vitglöpum hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmis og markensímsins eykst aðgengi lyfsins 1,5 sinnum meira en sem samsvarar stækkun skammta. Heildaraðgengi eftir 3 mg skammt er u.þ.b. 36%±13%. Sé rivastigmin gefið með mat, seinkar frásogi (t_{max}) um 90 mínútur, C_{max} minnkar og AUC eykst um u.þ.b. 30%.

Dreifing

Um það bil 40% rivastigmis eru bundin plasmapróteinum. Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og hefur dreifingarrúmmál á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrotnar hratt og mikið (helmingunartími í plasma er um 1 klst.), fyrst og fremst með kólínesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetýlkólínesterasa *in vitro* (<10%).

Á grundvelli *in vitro*-rannsókna er ekki búist við lyfjahvarfamilliverkunum lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli eftirfarandi sýtókrómísóensýmum: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eða CYP2B6. Samkvæmt upplýsingum úr dýrarrannsóknum koma helstu cytokrom P450 isoensímín óverulega að umbrotum rivastigmis. Heildar plasmaúthreinsun

rivastigmis var um 130 l/klst. eftir 0,2 mg skammt í bláæð og minnkaði í 70 l/klst. eftir 2,7 mg skammt í bláæð.

Brotthvarf

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ^{14}C -rivastigmin var gefið, var brotthvarf um nýru hratt og nánast algert (>90%) innan 24 klst. Innan við 1% af gefnum skammti skilst út í hægðum. Engin uppsöfnun verður á rivastigmini eða decarbamyl umbrotsefninu hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að notkun nikótíns eykur úthreinsun rivastigmis til inntöku um 23% hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm (n=75 reykingarmenn og 549 reyklausir) eftir allt að 12 mg/dag-skammta rivastigmin-hylkja til inntöku.

Aldraðir

Þó að aðgengi rivastigmis sé meira hjá öldruðum en ungum heilbrigðum sjálfboðaliðum, sýndu rannsóknir á Alzheimerssjúklingum á aldrinum 50 til 92 ára, engar breytingar á aðgengi með aldri.

Skert lifrarstarfsemi

Gildi $C_{\max}$ fyrir rivastigmin var um 60% hærra og AUC fyrir rivastigmin var meira en helmingi stærra hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Gildi $C_{\max}$ og AUC fyrir rivastigmin voru meira en helmingi hærra hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum; þó urðu engar breytingar á $C_{\max}$ og AUC fyrir rivastigmin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, músum og hundum sýndu einungis áhrif sem tengjast óhóflegum lyfhrifum. Engar eiturverkanir á marklíffæri sást. Í dýrarannsóknum náðust ekki öryggismörk vegna útsetningar hjá mönnum vegna þess hve viðkvæm dýralíkön voru notuð.

Rivastigmin olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, nema í litningaafbrigðileikaprófi í úteitilfrumum manna við skammt sem var 10^4 sinnum hámarks klínískur skammtur. Örkjarnapróf *in vivo* var neikvætt. Aðalumbrotsefnið NAP226-90 sýndi heldur ekki fram á eiturverkanir á erfðafni.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum og rottum við stærsta skammt sem þoldist, en útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess, var minni en útsetning hjá mönnum. Að teknu tilliti til líkamsyfirborðs var útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess um það bil hin sama og við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn sem er 12 mg/dag; þegar borið var saman við hámarksskammt fyrir menn náðist allt að sexföldun hjá dýrum.

Rivastigmin fer yfir fylgju og berst í mjólk hjá dýrum. Rannsóknir á lyfinu gefnu með inntöku hjá rottum og kaninum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif. Í rannsóknum á lyfinu gefnu með inntöku hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu ekki fram neinar aukaverkanir af rivastigmini á frjósemi eða æxlunargetu, hvorki hjá foreldrakynslóðinni né afkvæmum foreldranna.

Væg ertandi áhrif rivastigmis á augu/slímhúðir komu fram í rannsókn á kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hörð hylki:

Hylkisskel:

- Gelatína
- Títantvíoxíð (E171)
- Gult járnnoxíð (E172)

Inni í hylkinu:

- Örkristölluð sellulósa
- Magnesíumsterat
- Hýprómellósa
- Vatnsfrí kísilkvoða

Prentblek:

- Shellac
- Rautt járnnoxíð (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg og 6 mg hörð hylki:

Hylkisskel:

- Gelatín
- Títantvíoxíð (E171).
- Gult járnnoxíð (E172)
- Rautt járnnoxíð (E172)

Inni í hylkinu:

- Örkristallaður sellulósi
- Magnesíumsterat
- Hýprómellósi
- Vatnsfrí kísilkvoða

Prentblek:

- Gljálakk
- Rautt járnnoxíð (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hörð hylki

Hylkisskel:

- Gelatín
- Títantvíoxíð (E171).
- Gult járnnoxíð (E172)
- Rautt járnnoxíð (E172)

Inni í hylkinu:

- Örkristallaður sellulósi
- Magnesíumsterat
- Hýprómellósi
- Vatnsfrí kísilkvoða

Prentblek:

- Gljálakk
- Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

- Þynna úr glærum PVC bakka með blárri álþynnu, sem inniheldur 14 hylki. Hver pakkning inniheldur 28, 56 eða 112 þynnur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hörð hylki
EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003
EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg hörð hylki
EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007
EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hörð hylki
EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011
EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg hörð hylki
EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015
EU/1/09/589/016

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11/12/2009

Dagsetning fyrstu endurnýjunar markaðsleyfis: 11/07/2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 2 mg af rivastigmini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 1 mg af natríumbensóati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, gul lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn einkennum vægs til í meðallagi alvarlegs Alzheimerssjúkdóms.

Meðferð gegn einkennum vægra til í meðallagi alvarlegra vitglapa hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu í greiningu og meðferð Alzheimersvitglapa eða vitglapa í Parkinsonsveiki á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Greining skal vera í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Ekki skal hefja meðferð með rivastigmini nema þar til bær aðili fylgist reglulega með lyfjanotkun sjúklingsins.

Skammtar

Gefa á rivastigmin mixtúru tvisvar sinnum á dag, með morgunverði og kvöldverði. Draga á tilætlað magn mixtúrunnar upp úr flöskunni með því að nota meðfylgjandi munnskammtasprautu. Rivastigmin mixtúru má taka inn beint úr sprautunni. Rivastigmin mixtúra og rivastigmin hylki eru jafngild í sömu skömmtum.

Upphafsskammtur

1,5 mg tvisvar sinnum á dag.

Aðlögun skammta

Upphafsskammtur er 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Ef þessi skammtur þolist vel í a.m.k. tvær vikur, má auka skammtinn í 3 mg tvisvar sinnum á dag. Áframhaldandi aukning í 4,5 mg og síðan 6 mg tvisvar sinnum á dag á einnig að byggjast á því að viðkomandi hafi þolað vel fyrri skammt í a.m.k. tvær vikur.

Ef aukaverkanir (t.d. ógleði, uppköst, kviðverkir eða lystarleysi), þyngdartap eða versnun utanstrýtu-einkenna (t.d. skjálfti) hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki koma fram meðan á meðferð stendur, gæti dugað að sleppa einum eða fleiri skömmtum. Ef aukaverkanirnar hverfa hins vegar ekki, ætti að minnka daglegan skammt tímabundið í þann skammt sem áður þoldist vel og vera má að hætta þurfi meðferð.

Viðhaldsskammtur

Virkur skammtur er 3-6 mg tvisvar sinnum á dag. Til að ná sem mestum árangri af meðferð ættu sjúklingar að nota stærsta skammt sem þeir þola vel. Ráðlagður hámarksskammtur er 6 mg tvisvar sinnum á dag.

Viðhaldsmeðferð má halda áfram svo lengi sem árangur af meðferð sjúklings helst. Því á að endurmeta klínískt gagn rivastigmis reglulega, einkum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með minna en 3 mg tvisvar sinnum á dag. Hafi ekki hægt á versnun vitglapaeinkenna eftir 3 mánaða meðferð með viðhaldsskammti skal hætta meðferðinni. Einnig skal íhuga að hætta meðferð þegar meðferðaráhrif eru ekki lengur greinanleg.

Ekki er hægt að segja fyrir um svörun hvers einstaklings við rivastigmini. Hins vegar sást meiri ávinningur af meðferð hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með í meðallagi mikil vitglöp. Einnig sást meiri ávinningur hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með ofsjónir (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðar hafa ekki verið rannsökuð í samanburðarrannsóknum með lyfleysu í lengri tíma en 6 mánuði.

Meðferð hafin að nýju

Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Síðan á að aðlaga skammta eins og lýst er að framan.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hins vegar skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum, fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaaðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar skammtaháðar aukaverkanir.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir, hins vegar má nota rivastigmin mixtúru hjá þessum sjúklingum ef haft er náð eftirlit með þeim (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun rivastigmis á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, rivastigmini, fyrir öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnanna, sem talin eru upp í kafla 6.1

Fyrri saga um viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin-plásturs (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eykst yfirleitt eftir því sem skammtar verða stærri. Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Húðviðbrögð á plástursstað geta komið fram við notkun rivastigmin-plásturs og eru yfirleitt væg eða miðlungs alvarleg. Slík viðbrögð ein og sér benda ekki til ofnæmis. Notkun rivastigmin-plásturs getur þó leitt til ofnæmissnertihúðbólgu.

Kanna skal möguleikann á ofnæmissnertihúðbólgu ef viðbrögð á plástursstað ná út fyrir plásturinn, ef merki finnast um alvarlegri staðbundin viðbrögð (s.s. versnandi hörundsroði, bjúgur, bólur, blöðrur) og ef einkennin hafa ekki gengið vel til baka 48 klukkustundum eftir að plásturinn er tekinn af. Í slíkum tilfellum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Sjúklingum sem fá viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin-plásturs, og sem þurfa áfram á meðferð með rivastigmini að halda, skal einungis skipt yfir í meðferð með rivastigmini til inntöku að undangengnu neikvæðu ofnæmisprófi og undir nánu læknisfræðilegu eftirliti. Mögulegt er að sumir sjúklingar sem eru næmir fyrir rivastigmini við útsetningu fyrir rivastigmin-plástri geti ekki notað nokkurt annað lyfjaform rivastigmins.

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá að sjúklingar hafi fengið ofnæmishúðbólgu (útbreidda) við notkun rivastigmins, óháð íkomuleið (til inntöku, um húð). Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Veita skal sjúklingum og umönnunaraðilum upplýsingar varðandi þessi atriði.

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háprýstingur og ofskynjanir hjá sjúklingum með Alzheimers-vitglöp og versnun utanstrýtueinkenna, einkum skjálfta, hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki) hafa komið fram skömmu eftir að skammtur er aukinn. Nægt getur að minnka skammta. Í öðrum tilvikum hefur notkun rivastigmin verið hætt (sjá kafla 4.8).

Meltingarfærakvillar, t.d. ógleði, uppköst og niðurgangur eru skammtaháðir og geta komið fram einkum í upphafi meðferðar og/eða við stækkun skammta (sjá kafla 4.8). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá konum. Sjúklinga sem eru með einkennum ofþornunar vegna langvarandi uppkasta eða niðurgangs má meðhöndla með vökvagjöf í æð og skammtaminnkun eða með því að stöðva meðferð ef þeir greinast og fá meðferð fljótt. Ofþornun getur haft alvarlegar afleiðingar.

Sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm geta léttst. Kólinesterasahemlar, þ.á m. rivastigmin, hafa verið tengdir þyngdartapi hjá þessum sjúklingum. Fylgjast skal með þyngd sjúklings meðan á meðferð stendur.

Komi fram svæsin uppköst í tengslum við meðferð með rivastigmini verður að gera viðeigandi breytingar á skömmtum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Nokkur tilvik svæsinna uppkasta leiddu til rofs á vélinda (sjá kafla 4.8). Slík tilvik virtust einkum koma fram eftir skammtaaukningu eða stóra skammta af rivastigmini.

Gæta skal varúðar þegar rivastigmin er notað handa sjúklingum sem hafa sjúkan sínushnútt eða aðrar leiðslutruflanir (leiðslurof í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 4.8).

Lenging QT bils á hjartalínuriti getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með ákveðnum kólinesterasahemlum, þ.m.t. rivastigmini. Rivastigmin getur valdið hægtakti sem er áhættuþáttur fyrir margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes), einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru með, eða hafa fjölskyldusögu um, QTc lengingu eða eru í aukinni hættu á að fá margbreytilegan sleglahraðtakt; til dæmis þeim sem eru með hjartabilun sem ekki hefur náðst stjórn á, nýlegt hjartadrep, hægslátt, tilhneigingu til blóðkalíumlækkunar eða blóðmagnesiúmlækkunar, eða eru samhliða á meðferð með lyfjum sem vitað er að valda lengingu á QT bili og/eða margbreytilegum sleglahraðtakti. Einnig getur verið þörf á klínísku eftirliti (hjartalínuriti) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Rivastigmin getur valdið aukinni seytingu magasýru. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með virkt maga- eða skeifugarnarsár og sjúklinga sem hafa tilhneigingu til þessara sjúkdóma.

Kólinesterasahemlum skal ávísar með varúð handa sjúklingum með sögu um astma eða lungnateppu.

Kólinvirk lyf geta leitt til eða valdið versnun á þvagteppu og krömpum. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa tilhneigingu til slíkra sjúkdóma.

Meðal hjálparefna í Rivastigmine HEXAL mixtúru, lausn er natriumbenzoat. Benzósýra hefur væg ertandi áhrif á húð, augu og slímhúðir.

Notkun rivastigmis handa sjúklingum með alvarleg vitglöp í Alzheimerssjúkdómi eða í Parkinsons-veiki, aðrar gerðir vitglapa eða aðrar gerðir minnistrufana (t.d. aldurstengd vitglöp) hefur ekki verið rannsökuð og því er notkun hjá þessum sjúklingahópum ekki ráðlögð.

Eins og önnur kólinvirk lyf getur rivastigmin aukið eða valdið utanstrýttueinkennum. Sést hefur versnun (þ.m.t. hæghreyfingar, ranghreyfingar, óeðlilegt göngulag) og aukin tíðni eða alvarleiki skjálfta hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum leiddi framan- greint til þess að notkun rivastigmis var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmis af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínísku eftirliti með þessum auka- verkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fara skal nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaaðlögun samkvæmt þoli einstaklings. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hins vegar má nota rivastigmin hjá þessum sjúklingum ef haft er náð eftirlit með þeim.

Vera má að sjúklingar sem eru léttari en 50 kg fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana.

Rivastigmine HEXAL inniheldur bensósalt og natríum

Lyfið inniheldur 1 mg af bensósalti í hverjum ml af mixtúru lausn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml af mixtúru lausn, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eins og aðrir kólinesterasahemlar getur rivastigmin aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja af flokki succinylcolins, meðan á svæfingu stendur. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar valin eru svæfingalyf. Íhuga má hugsanlegar skammtabreytingar eða að gera hlé á meðferðinni ef það er talið nauðsynlegt.

Með tilliti til lyfhrifa og hugsanlegra samanlagðra áhrifa ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólinvirkum efnum. Rivastigmin getur truflað verkun andkólinvirkra lyfja (t.d. oxýbútýríns, tolteródíns).

Greint hefur verið frá samanlögðum áhrifum sem leiða til hægsláttar (sem endað gæti með yfirliði) við samanlagða notkun ýmissa beta-blokkara (þar á meðal er atenólól) og rivastigmis. Talið er að beta-blokkar til meðhöndlunar á hjartasjúkdómum tengist helstu áhættunni, en einnig hafa borist skýrslur um sjúklinga sem nota aðra beta-blokka. Þess vegna skal gæta varúðar þegar rivastigmin tengist beta-blokkum og einnig öðrum hægsláttarlyfjum (t.d. lyfja af flokki III við hjartsláttaróreglu, kalsíum-ganga-blokka, dígítalis glýkósíðs og pílókarpíns).

Úr því að hægsláttur er áhættuþáttur þess að fram komi torsades de pointes-hjartsláttaróregla, skal fylgjast af athygli með tengslum rivastigmis og QT lengingar- eða torsade de pointes-örvandi lyfja svo sem geðrofslyfja, en það eru sum fenótíasín (klórprómasín, levomeprómasín), bensamíð (súlpíríð, súltópríð, amisúlpíríð, tiapríð, veralípíríð), pímásíð, halóperídól, dróperídól, sísapríð, sítalópram, dífemaníl, eryþrómýsín IV, halófantrín, mísólastín, metadón, pentamídín og moxíflóxasín og eins getur þurft klínískt eftirlit (hjartalínurit, ECG).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engar milliverkanir lyfjahvarfa fram milli rivastigmis og digoxins, warfarins, diazepams eða fluoxetins. Notkun rivastigmis truflar ekki áhrif warfarins á lengingu protrombintíma. Þegar rivastigmin og digoxin voru notuð samhliða, komu ekki fram nein óæskileg áhrif á leiðni í hjarta.

Á grundvelli umbrota rivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar, enda þótt það geti hamlað bútýrýlkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Rivastigmin og/eða umbrotsefni fóru yfir fylgju hjá dýrum á meðgöngu. Ekki er vitað hvort þetta gerist hjá mönnum. Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknnum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Hjá dýrum berst rivastigmin í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort rivastigmin skilst út í brjóstamjólk. Því ættu konur sem nota rivastigmin ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar aukaverkanir af völdum rivastigmis komu fram á frjósemi eða æxlunargetu hjá rottum (sjá kafla 5.3). Áhrif rivastigmis á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alzheimerssjúkdómur getur smám saman valdið skertri hæfni til aksturs eða dregið úr hæfni til notkunar véla. Ennfremur getur rivastigmin valdið sundli og syfju, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Afleiðing þessa er að rivastigmin hefur væg eða í meðalagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skal læknir sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklinga með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókins tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir (aukaverkanir, ADRs) sem oftast er greint frá tengjast meltingarfærum, þ.m.t. ógleði (38%) og uppköst (23%), einkum meðan verið er að stilla skammta af. Kvenkyns sjúklingar í klínískum rannsóknum reyndust viðkvæmari en karlkyns sjúklingar fyrir aukaverkunum frá meltingarfærum og þyngdartapi.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Aukaverkanir í töflu 1 og töflu 2 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Eftirfarandi aukaverkunum sem taldar eru upp í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum á meðferð með rivastigmini við vitglöpum vegna Alzheimerssjúkdóms.

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring Mjög algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi Minnkuð matarlyst Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Æsingur Rugl Kvíð Martraðir Svefnleysi Þunglyndi Ofskynjanir Árásargirni, óróleiki
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Sundl Höfuðverkur Svefndrungi Skjálfti Yfirlið Krampar Utanstrýmueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsonsveiki) Hliðarsveigja á hrygg (Pisa-heilkenni)
Hjarta Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Hjartaöng Hjartsláttartruflanir (t.d. hægsláttur, A-V leiðslurof, gáttatif og hraðsláttarköst) Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar Koma örsjaldan fyrir	Háþrýstingur
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir Maga- og skeifugarnarsár Blæðingar í meltingarvegi Brisbólga Nokkur tilvik um svæsin uppköst leiddu til rofs á vélinda (sjá kafla 4.4)
Lifur og gall Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hækkuð lifrarpróf Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Ofsvitnun Útbrot Klái, ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanlíðan Fall
Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun á rivastigmin-forðaplástrum: óráði, hita, minnkaðri matarlyst, þvagleka (algengt), skynhreyfiofþvirkni (sjaldgæft), hörundsroða, ofsakláða, blöðrum, ofnæmishúðbólgu (tíðni ekki þekkt).

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmin hylkjum.

Tafla 2

Efnaskipti og næring	
Algengar	Minnkuð matarlyst
Algengar	Ofþornun
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi
Algengar	Kvíði
Algengar	Óróleiki
Algengar	Ofskynjanir, sjónrænar
Algengar	Þunglyndi
Tíðni ekki þekkt	Árásargirni
Taugakerfi	
Mjög algengar	Skjálfti
Algengar	Sundl
Algengar	Svefnþrungi
Algengar	Höfuðverkur
Algengar	Parkinsonsveiki (versnandi)
Algengar	Hæghreyfingar
Algengar	Ranghreyfingar
Algengar	Vanhreyfni
Algengar	Vélrænn stírðleiki í hreyfingum (cogwheel rigidity)
Sjaldgæfar	Vöðvaspennutruflun
Tíðni ekki þekkt	Hliðarsveigja á hrygg (Pisa-heilkenni)
Hjarta	
Algengar	Hægsláttur
Sjaldgæfar	Gáttatíf
Sjaldgæfar	A-V leiðslurof
Tíðni ekki þekkt	Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar	
Algengar	Háþrýstingur
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði
Mjög algengar	Uppköst
Algengar	Niðurgangur
Algengar	Kviðverkir og meltingartruflanir
Algengar	Óhófleg munnvatnsmyndun
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
Húð og undirhúð	
Algengar	Ofsvitnun
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Fall
Algengar	Þreyta og þróttleysi
Algengar	Röskun á göngulagi
Algengar	Parkinsonsgöngulag

Eftirfarandi aukaverkun til viðbótar hefur komið fram í rannsókn hjá sjúklingum með vitglöp í tengslum við Parkinsonsveiki sem meðhöndlaðir voru með rivastigmin-forðaplástrum: æsingur (algeng).

Í töflu 3 kemur fram fjöldi og hlutfall sjúklinga sem sýndu fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglad versnun einkenna Parkinsonsveiki í klínísku rannsókninni sem gerð var á notkun rivastigmin hjá sjúklingum með vitglöp í tengslum við Parkinsonsveiki og stóð yfir í 24 vikur.

Tafla 3

Fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglad versnun einkenna Parkinsonsveiki hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki	Rivastigmin n (%)	Lyfleysa n (%)
Heildarfjöldi sjúklinga í rannsókninni	362 (100)	179 (100)
Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk fyrirfram skilgreinda aukaverkun (aukaverkanir)	99 (27,3)	28 (15,6)
Skjálfti	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonsveiki (versnun)	12 (3,3)	2 (1,1)
Óhófleg munnvatnsmyndun	5 (1,4)	0
Ranghreyfingar	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonsheilkenni	8 (2,2)	1 (0,6)
Vanhreyfingar	1 (0,3)	0
Hreyfingaraskanir (movement disorder)	1 (0,3)	0
Hæghreyfingar	9 (2,5)	3 (1,7)
Vöðvaspennutrufun	3 (0,8)	1 (0,6)
Afbrigðilegt göngulag	5 (1,4)	0
Vöðvastífleiki	1 (0,3)	0
Jafnvægisraskanir	3 (0,8)	2 (1,1)
Stoðkerfisstirðleiki	3 (0,8)	0
Stirðleiki	1 (0,3)	0
Hreyfiraskanir (motor dysfunction)	1 (0,3)	0

Tilkynning um grun um aukaverkanir

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Þegar um ofskömmtnun af slysní hefur verið að ræða, hafa í flestum tilvikum ekki komið fram nein klínísk einkenni og nánast allir sjúklinganna hafa haldið áfram meðferð með rivastigmini 24 klst. eftir ofskömmtnunina.

Tilkynnt hefur verið um kólínegar eiturverkanir með mýskarínvirkum einkennum sem koma fram við miðlungsmiklar eitrarir, eins og ljósopsþrengingu, roða, meltingartruflanir þ.m.t. kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang, hægslátt, berkjukrampa og aukna berkjuseytingu, svitamyndun, ósjálfráð þvaglát og/eða hægðir, tárarennslí, lágþrýsting og aukna munnvatnsmyndun.

Í alvarlegri tilvikum geta nitkótínáhrif þróað einkenni eins og vöðvamáttleysi, knippismyndun (fasciculations), flog og öndunarstöðvun sem hugsanlega geta verið banvæn.

Eftir markaðssetningu hafa auk þess komið fram tilvik af svima, skjálfta, höfuðverk, svefnhöfga, rugli, háþrýstingi, ofskynjunum og vanlíðan.

Meðferð

Vegna þess að helmingunartími rivastigmis í plasma er u.þ.b. 1 klst. og hömlun á acetýlkólnesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með því þegar um er að ræða ofskömmun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmis næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmun með verulegri ógleði og uppköstum er að ræða, ætti að íhuga notkun uppsölustillandi lyfja. Veita skal meðferð við öðrum aukaverkunum í samræmi við einkenni og eftir þörfum.

Nota má atropin við alvarlegri ofskömmun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropínsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klínísku svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðdeyfðarlyf, kólnesterasahemlar, ATC-flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetýl- og bútýrýlkólnesterasahemill af carbamat gerð, sem er talinn auðvelda flutning kólnírvakra taugaboða með því að hægja á niðurbroti acetýlkólíns sem starfhæfar kólnírvirkar taugafrumur gefa frá sér. Þannig getur rivastigmin haft bætandi áhrif á kólnírvirk vitglöp sem tengjast Alzheimerssjúkdómi og Parkinsonsveiki.

Rivastigmin verkar á markensímið með því að mynda flétu með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirkt um tíma. Hjá heilbrigðum ungum mönnum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr acetýlkólnesterasa (AChE) virkni í heila- og mænuvökva um u.þ.b. 40% innan 1,5 klst. frá lyfjagjöf. Virkni ensímsins nær upphaflegu gildi u.þ.b. 9 klst. eftir að hámarkshömlun hefur náðst. Hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var hömlun rivastigmis á AChE í heila- og mænuvökva skammtaháð að 6 mg tvisvar sinnum á dag, sem var stærsti skammtur sem var rannsakaður. Hömlun á bútýrýlkólnesterasavirkni í heila- og mænuvökva hjá 14 sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem voru meðhöndlaðir með rivastigmini var svipuð og á AChE.

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Alzheimersjúkdómi

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmis með því að nota þrjú óháð, vettvangssértæk matstæki, sem metin voru með reglulegu millibili á 6 mánaða meðferðartíma. Um var að ræða ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (Progressive Deterioration Scale, mat þess sem annast sjúklinginn á færni hans til athafna daglegs lífs, t.d. eigin umhirða, geta til að borða sjálfur, geta til að klæðast sjálfur, þátttaka í heimilisstörfum t.d. við innkaup, minni á færni til að ná áttun í umhverfinu sem og þátttaka í fjármálum heimilisins o.s.frv.).

Sjúklingarnir í rannsókninni voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24.

Niðurstöður fyrir klínísku svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmum af þeim þremur undirstöðu 26 vikna fjölsetra rannsóknum hjá sjúklingum með væg til í meðallagi alvarleg Alzheimersvitglöp er að finna í töflu 4 hér á eftir. Klínískt marktæk framför í þessum rannsóknum var skilgreind fyrirfram sem minnst 4 stiga framför skv. ADAS-Cog, framför skv. CIBIC-Plus eða að minnsta kosti 10% framför skv. PDS.

Auk þess er post-hoc skilgreiningu á svörun að finna í sömu töflu. Önnur skilgreining á svörun er að það þurfti 4 stiga eða meiri framför á ADAS-Cog, enga versnun á CIBIC-Plus og enga versnun á PDS. Meðaltal raunverulegs dagsskammts fyrir svarendur í 6-12 mg hópnum, samkvæmt þessari skilgreiningu, var 9,3 mg. Mikilvægt er að taka fram að mælikvarðar sem voru notaðir í þessum tilgangi eru mismunandi og beinn samanburður á niðurstöðum fyrir mismunandi lyf er ekki réttmætur.

Tafla 4

	Sjúklingar með klínískt marktæka svörun (%)			
	Meðferðarákvörðunargreining (intent to treat)		Greining með aðferðinni „last observation carried forward“	
Mælingar á svörun	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Lyfleysa N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Lyfleysa N=444
ADAS-Cog: framför um minnst 4 stig	21***	12	25***	12
CIBIS-Plus: framför	29***	18	32***	19
PDS: minnst 10% framfarir	26***	17	30***	18
Minnst 4 stiga framfarir á ADAS-Cog án þess að versnun yrði skv. CIBIS-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Parkinsonsveiki

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmins á vitglöp í Parkinsonsveiki, í 24 vikna fjölsetra, tvíblindri kjarnarannsókn með samanburði við lyfleysu og í 24 vikna opinni framlengingu rannsóknarinnar. Sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24. Virkni var staðfest með notkun tveggja óháðra kvarða sem metnir voru með reglulegu millibili í 6 mánaða meðferðarlotu, eins og fram kemur í töflu 5 hér á eftir: ADAS-Cog, sem er mat á skilvitlegri starfsemi og heildarmatið ADCS-CGIC (Alzheimer's disease cooperative study-clinician's global impression of change).

Tafla 5

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Lyfleysa
ITT + RDO þýði	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	Á ekki við 3,8 ± 1,4	Á ekki við 4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	2,88 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við 0,007 ²	
ITT + LOCF þýði	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	Á ekki við 3,7 ± 1,4	Á ekki við 4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	3,54 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við <0,001 ²	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunnildi ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate). Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.

² Meðaltöl upplýsinga eru tilgreind til hagræðis, flokkunargreining gerð með van Elteren prófi. ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs; LOCF: Last observation carried forward.

Enda þótt sýnt hafi verið fram á áhrif meðferðar hjá öllu rannsóknarþýðinu bentu gögn til þess að meiri áhrif meðferðar samanborið við lyfleysu kæmu fram hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með í meðallagi mikil vitglöp í Parkinsonsveiki. Einnig sáust meiri áhrif meðferðar hjá þeim sjúklingum sem voru með ofsjónir (sjá töflu 6).

Tafla 6

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa
	Sjúklingar með ofsjónir		Sjúklingar án ofsjóna	
ITT + RDO þýði	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Sjúklingar með í meðallagi mikil vitglöp (MMSE 10-17)		Sjúklingar með væg vitglöp (MMSE 18-24)	
ITT + RDO þýði	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunnildis ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate). Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.
ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rivastigmini hjá öllum undirhópum barna við meðferð við Alzheimersvitglöpum og vitglöpum hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarkspéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmisins og markensímsins eykst aðgengi lyfsins 1,5 sinnum meira en sem samsvarar stækkun skammta. Heildaraðgengi eftir 3 mg skammt er u.þ.b. 36%±13%. Sé rivastigmin mixtúra gefin með mat, seinkar frásogi (t_{max}) um 74 mínútur, C_{max} minnkar um 43% og AUC eykst um u.þ.b. 9%.

Dreifing

Um það bil 40% rivastigmisins eru bundin plasmapróteinum. Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og hefur dreifingarrúmmál á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrotnar hratt og mikið (helmingunartími í plasma er um 1 klst.), fyrst og fremst með kólínesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetylcholinesterasa *in vitro* (<10%).

Á grundvelli *in vitro*-rannsókna er ekki búist við lyfjahvarfamilliverkunum lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli eftirfarandi sýtókrómísóensýmum: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eða CYP2B6. Samkvæmt upplýsingum úr dýrarannsóknum koma helstu cytokrom P450 isoensímirnir óverulega að umbrotum rivastigmisins. Heildar plasmaúthreinsun rivastigmisins var um 130 l/klst. eftir 0,2 mg skammt í bláæð og minnkaði í 70 l/klst. eftir 2,7 mg skammt í bláæð.

Brotthvarf

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ^{14}C -rivastigmin var gefið, var brotthvarf um nýru hratt og nánast algert (>90%) innan 24 klst. Innan við 1% af gefnum skammti skilst út í hægðum. Engin uppsöfnun verður á rivastigmini eða decarbamyl umbrotsefninu hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að notkun nikótíns eykur úthreinsun rivastigmis til inntöku um 23% hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm ($n=75$ reykingarmenn og 549 reyklusir) eftir allt að 12 mg/dag-skammta rivastigmin-hylkja til inntöku.

Aldraðir

Þó að aðgengi rivastigmis sé meira hjá öldruðum en ungum heilbrigðum sjálfboðaliðum, sýndu rannsóknir á Alzheimerssjúklingum á aldrinum 50 til 92 ára, engar breytingar á aðgengi með aldri.

Skert lifrarstarfsemi

Gildi $C_{\max}$ fyrir rivastigmin var um 60% hærra og AUC fyrir rivastigmin var meira en helmingi stærra hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Gildi $C_{\max}$ og AUC fyrir rivastigmin voru meira en helmingi hærri hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum; þó urðu engar breytingar á $C_{\max}$ og AUC fyrir rivastigmin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, músum og hundum sýndu einungis áhrif sem tengjast óhóflegum lyfhrifum. Engar eiturverkanir á marklíffæri sást. Í dýrarrannsóknum náðust ekki öryggismörk vegna útsetningar hjá mönnum vegna þess hve viðkvæm dýralíkön voru notuð.

Rivastigmin olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, nema í litningaafbrigðileikaprófi í úteitilfrumum manna við skammt sem var 10^4 sinnum hámarks klínískur skammtur. Örkjarnapróf *in vivo* var neikvætt. Aðalumbrotsefnið NAP226-90 sýndi heldur ekki fram á eiturverkanir á erfðafni.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum og rottum við stærsta skammt sem þóldist, en útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess, var minni en útsetning hjá mönnum. Að teknu tilliti til líkamsyfirborðs var útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess um það bil hin sama og við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn sem er 12 mg/dag; þegar borið var saman við hámarksskammt fyrir menn náðist allt að sexföldun hjá dýrum.

Rivastigmin fer yfir fylgju og berst í mjólk hjá dýrum. Rannsóknir á lyfinu gefnu með inntöku hjá rottum og kaninum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif. Í rannsóknum á lyfinu gefnu með inntöku hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu ekki fram neinar aukaverkanir af rivastigmini á frjósemi eða æxlunargetu, hvorki hjá foreldrakynslóðinni né afkvæmum foreldranna.

Væg ertandi áhrif rivastigmis á augu/slímhúðir komu fram í rannsókn á kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

- Natríumbenzoat (E211)
- Sítrónusýra
- Natríumsítrat
- Kinolingulur WS litur (E104)
- Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Rivastigmine HEXAL mixtúru, lausn á að nota innan 1 mánaðar eftir að flaskan er opnuð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið flöskuna í uppréttri stöðu.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrún flaska úr gleri af gerð III, með barnaöryggislökun og millistykki sem munnskammtasprautan er sett í. 50 ml eða 120 ml flöskur. Mixtúran er í pakkningu ásamt munnskammtasprautu í plasthólki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Draga á tilætlað magn mixtúrunnar upp úr flöskunni með því að nota meðfylgjandi munnskammtasprautu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11/12/2009
Dagsetning fyrstu endurnýjunar markaðsleyfis: 11/07/2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Hörð gelatínhylki

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Þýskaland

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

Mixtúra, lausn

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Þýskaland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÁL/PVC ÞYNNU****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 1,5 mg af rivastigmini (sem hýdrógentartrat).

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkin í heilu lagi án þess að brjóta þau eða opna. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁL/PVC ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hörð hylki
rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÁL/PVC ÞYNNU

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 3 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 3 mg af rivastigmini (sem hýdrógentartrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkin í heilu lagi án þess að brjóta þau eða opna. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁL/PVC ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 3 mg hörð hylki
rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÁL/PVC ÞYNNU

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 4,5 mg af rivastigmini (sem hýdrógentartrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkin í heilu lagi án þess að brjóta þau eða opna. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁL/PVC ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hörð hylki
rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÁL/PVC ÞYNNU

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 6 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 6 mg af rivastigmini (sem hýdrógentartrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkin í heilu lagi án þess að brjóta þau eða opna. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁL/PVC ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 6 mg hörð hylki
rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland d

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR GLAS ÚR GLERI
ÁLETRUN FYRIR GLAS ÚR GLERI

1. HEITI LYFS

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml mixtúra, lausn
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 2 mg af rivastigmini (sem hýdrógentartrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumbensóat (E 211). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

50 ml af mixtúru, lausn
120 ml af mixtúru, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir að umbúðir eru rofnar: 1 mánuður

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið flöskuna í uppréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Einungis á öskjupakkningu:
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Einungis á öskjupakkningu:

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Einungis á öskjupakkningu:

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hörð hylki

Rivastigmine HEXAL 3 mg hörð hylki

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hörð hylki

Rivastigmine HEXAL 6 mg hörð hylki

rivastigmin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rivastigmine HEXAL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivastigmine HEXAL
3. Hvernig nota á Rivastigmine HEXAL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rivastigmine HEXAL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rivastigmine HEXAL og við hverju það er notað

Virka efnið í Rivastigmine HEXAL er rivastigmin.

Rivastigmin tilheyrir flokki efna sem kallast kólnesterasahemlar. Hjá sjúklingum með vitglöp í Alzheimerssjúkdómi eða vitglöp vegna Parkinsonsveiki deyja ákveðnar taugafrumur í heilanum sem veldur lágu gildi taugaboðfnisins acetýlkólíns (efni sem gerir taugafrumum kleift að eiga samskipti sín á milli).

Rivastigmin vinnur þannig að það hemlar ensímin sem brjóta niður acetýlkólín: acetýlkólnesterasa og bútýrkólnesterasa. Með hömlun þessara ensíma stuðlar Rivastigmine HEXAL að því að magn acetýlkólíns í heilanum eykst, sem stuðlar að því að draga úr einkennum Alzheimerssjúkdóms og vitglöpum sem fylgja Parkinsonsveiki.

Rivastigmine HEXAL er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með væg eða miðlungs alvarleg vitglöp í Alzheimerssjúkdómi, versnandi heilasjúkdómi sem smám saman hefur áhrif á minni, vitsmunalega getu og hegðun. Hylkin og mixtúruna er einnig hægt að nota til meðferðar á vitglöpum hjá fullorðnum sjúklingum með Parkinsonsveiki.

2. Áður en byrjað er að nota Rivastigmine HEXAL

Ekki má nota Rivastigmine HEXAL

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rivastigmini (virka innihaldsefninu í Rivastigmine HEXAL) eða einhverju öðru innihaldsefni Rivastigmine HEXAL talin upp í kafla 6.
- ef áður hafa fram komið húðviðbrögð sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmins.

Ef þetta á við þig, segðu þá læknum frá því og ekki taka Rivastigmin HEXAL.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rivastigmine HEXAL er notað

- ef þú ert með eða hefur verið með hjartasjúkdóm eins og hjartsláttaróreglu eða hægán hjartslátt, QTc lengingu, fjölskyldusögu um QTc lengingu, torsade de pointes eða ert með lágt magn kalíums eða magnesíums í blóði.
- ef þú ert með eða hefur fengið virkt magasár.
- ef þú átt í erfiðleikum eða hefur átt í erfiðleikum með þvaglát.
- ef þú ert með eða hefur fengið krampa.
- ef þú ert með eða hefur verið með astma eða alvarlegan sjúkdóm í öndunarfærum.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta lifrarárfsemi.
- ef þú ert með skjálfta.
- ef þú ert mjög léttur/létt.
- ef þú ert með einkenni frá meltingarvegi svo sem ógleði, uppköst og niðurgang. Þú gætir ofþornað (misst of mikinn vökva) ef uppköst og niðurgangur eru viðvarandi.

Ef eitthvað af þessu á við um þig getur læknirinn þurft að hafa nánara eftirlit með þér á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Rivastigmine HEXAL í meira en þrjá daga skaltu ekki nota næsta skammt fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

Börn og unglíngar

Notkun Rivastigmine HEXAL á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rivastigmine HEXAL

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Rivastigmine HEXAL á ekki að taka á sama tíma og önnur lyf með svipuð áhrif og Rivastigmine HEXAL. Rivastigmine HEXAL getur haft áhrif á verkun andkólnvirkra lyfja (lyf sem notuð eru til þess að lina magaverki eða krampa, til að meðhöndla Parkinsonsveiki eða til þess að koma í veg fyrir ferðaveiki).

Rivastigmine Hexal á ekki að gefa um leið og metóklópramíð (lyf notað til að lina eða koma í veg fyrir ógleði og uppsölur). Taka þessara tveggja lyfja gæti orsakað vandamál, svo sem stíðna útlimi og handskjálfta.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð á meðan þú tekur Rivastigmine HEXAL, skalt þú láta lækinn vita áður en þér eru gefin svæfingalyf því Rivastigmine HEXAL getur aukið áhrif sumra vöðvaslakandi lyfja í svæfingu.

Gæta skal varúðar þegar Rivastigmine Hexal er tekið ásamt beta-blokkum (lyf svo sem atenólól sem notað er til að meðhöndla háþrýsting, hjartaöng og aðra hjartasjúkdóma). Taka þessara tveggja lyfja gæti orsakað vandamál, svo sem hægari hjartslátt (hægtaktur) sem leitt getur til meðvitundarleysis.

Gæta skal varúðar þegar Rivastigmine HEXAL er tekið ásamt öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á hjartsláttartaktinn eða rafkerfi hjartans (QT lenging).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð verður að meta ávinninginn af notkun Rivastigmine HEXAL með tilliti til hugsanlegra áhrifa á ófætt barn þitt. Rivastigmine HEXAL ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Þú skalt hætta brjóstagið meðan á meðferð með Rivastigmine HEXAL stendur.

Akstur og notkun véla

Læknirinn mun segja þér hvort sjúkdómurinn komi í veg fyrir að þú getir ekið eða stjórnað vélum á öruggan hátt. Rivastigmine HEXAL getur valdið sundli og syfju, aðallega í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Ef þú finnur fyrir sundli eða syfju skaltu ekki aka, stjórna vélum eða framkvæma störf sem krefjast athygli.

3. Hvernig nota á Rivastigmine HEXAL

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig hefja á meðferð

Læknirinn mun segja þér hvaða skammt af Rivastigmine HEXAL þú átt að nota.

- Meðferð er yfirleitt hafin með litlum skammti.
- Læknirinn mun auka skammtinn smám saman eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.
- Stærsti skammtur sem má nota er 6 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Læknirinn mun, með reglulegu millibili, meta hvort lyfið hentar þér. Læknirinn mun einnig fylgjast með þyngd þinni á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Rivastigmine HEXAL í meira en þrjá daga skaltu ekki nota næsta skammt fyrr en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

Notkun lyfsins

- Segðu þeim sem annast þig að þú notir Rivastigmine HEXAL.
- Til að ná fram bata verður þú að taka lyfið á hverjum degi.
- Notaðu Rivastigmine HEXAL tvisvar sinnum á dag, á morgnana og á kvöldin, með mat.
- Gleypið hylkin í heilu lagi með vökva.
- Það má hvorki opna né mylja hylkin.

Ef notaður er stærri skammtur Rivastigmine HEXAL en mælt er fyrir um

Segðu læknum ef þú hefur af slysi tekið meira af Rivastigmine HEXAL en þú áttir að gera. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda. Sumt fólk sem af slysi hefur tekið of mikið af Rivastigmine HEXAL hefur fundið fyrir ógleði, uppköstum, niðurgangi, háum blóðþrýstingi og ofskynjunum. Hægar hjartsláttur og yfirlið geta líka komið fyrir.

Ef gleymist að nota Rivastigmine HEXAL

Ef þú hefur gleymt að taka Rivastigmine HEXAL skammtinn þinn, skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta verið algengari í upphafi meðferðar með lyfinu eða þegar skammtar eru auknir. Yfirleitt hverfa aukaverkanir smám saman þegar líkaminn hefur vanist lyfinu.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl
- Lystarleysi
- Meltingarfæravandamál eins og ógleði eða uppköst, niðurgangur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kvíði
- Sviti
- Höfuðverkur
- Brjóstsvíði
- Þyngdartap
- Kviðverkir
- Æsingur
- Þreyta eða þróttleysi
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti eða rugl
- Minnkuð matarlyst
- Martraðir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Þunglyndi
- Erfiðleikar með svefn
- Yfirlið eða fall fyrir slysi
- Breytingar á lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Brjóstverkur
- Útbrot, kláði
- Flog (krampar)
- Sár í maga eða görnum

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Hár blóðþrýstingur
- Þvagfærasýking
- Sjá hluti sem ekki eru raunverulegir (ofskynjanir)
- Hjartsláttartruflanir, svo sem hraður eða hægur hjartsláttur
- Blæðing í meltingarvegi – blóð í hægðum eða þegar kastað er upp
- Brisbólga – meðal einkenna eru miklir verkir í efri hluta kviðarhols, oft með ógleði og uppköstum
- Einkenni Parkinsonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki og erfiðleikar við hreyfingu.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Svæsin uppköst sem geta leitt til þess að gat komi á vélindað.
- Ofþornun (of mikið vökvatap)
- Lifrarsjúkdómar (gulleit húð, gulnun hvítunnar í augunum, óeðlilega dökkt þvag eða óútskýrð ógleði, uppköst, þreyta og lystarleysi)
- Árásargirni, eirðarleysi
- Óreglulegur hjartsláttur
- Pisa-heilkenni (ástand sem felur í sér ósjálfráðan vöðvasamdrátt með óeðlilegri sveigju líkama og höfuðs til hliðar)

Sjúklingar með vitglöp og Parkinsonsveiki

Sumar aukaverkanir koma oftar fyrir hjá þessum sjúklingum. Þeir fá einnig einhverjar aukaverkanir til viðbótar:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skjálfti
- Yfirlið
- Fall fyrir slysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kvíði
- Eirðarleysi
- Hægur og hraður hjartsláttur
- Erfiðleikar með svefn
- Of mikil munnvatnsmyndun og ofþornun
- Óeðlilega hægur eða óviðráðanlegar hreyfingar
- Einkenni Parkisonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki og erfiðleikar við hreyfingu og vöðvamáttleysi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Óreglulegur hjartsláttur og erfiðleikar með að stjórna hreyfingum

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun forðaplástra og gætu komið fram við notkun harðra hylkja:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti
- Mikil ringlun
- Þvagleki (erfiðleikar við að halda aftur af þvagi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofvirkni (mikil virkni, eirðarleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Ofnæmisviðbrögð á plástursstaðnum, svo sem blöðrur eða húðbólga

Ef einhver þessara aukaverkana kemur fram skal hafa samband við lækinn vegna þess að þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rivastigmine Hexal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Rivastigmine HEXAL eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, miðanum á glasinu og öskjunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rivastigmine HEXAL inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivastigmin.
- Önnur innihaldsefni eru hýprómellósa, magnesíumsterat, örkristölluð sellulósa, kísilkvoða, gelatína, gult járnóxíð, rautt járnóxíð, títantvíoxíð og shellac.

Hvert Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hylki inniheldur 1,5 mg af rivastigmini.
Hvert Rivastigmine HEXAL 3 mg hylki inniheldur 3 mg af rivastigmini.
Hvert Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hylki inniheldur 4,5 mg af rivastigmini.
Hvert Rivastigmine HEXAL 6 mg hylki inniheldur 6 mg af rivastigmini.

Útlit Rivastigmine HEXAL og pakkningastærðir

- Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hörð hylki, sem innihalda beinhvít til ljósgulleitt þurrefni, eru með gulri hettu og gulum bol, með rauðri áletrun „RIV 1,5 mg“ á bolnum.
- Rivastigmine HEXAL 3 mg hörð hylki, sem innihalda beinhvít til ljósgulleitt þurrefni, eru með appelsínugulri hettu og appelsínugulum bol, með rauðri áletrun „RIV 3 mg“ á bolnum.
- Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hörð hylki, sem innihalda beinhvít til ljósgulleitt þurrefni, eru með rauðri hettu og rauðum bol, með hvítri áletrun „RIV 4,5 mg“ á bolnum.
- Rivastigmine HEXAL 6 mg hörð hylki, sem innihalda beinhvít til ljósgulleitt þurrefni, eru með rauðri hettu og appelsínugulum bol, með rauðri áletrun „RIV 6 mg“ á bolnum.

Þeim er pakkað í þynnur sem fást í þremur mismunandi pakkningastærðum (28, 56 eða 112 hylki), en ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890

E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Hrvatska

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml mixtúra, lausn rivastigmin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rivastigmine HEXAL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivastigmine HEXAL
3. Hvernig nota á Rivastigmine HEXAL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rivastigmine HEXAL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rivastigmine HEXAL og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Rivastigmine HEXAL er rivastigmin.

Rivastigmin tilheyrir flokki efna sem kallast kólnesterasahemlar.

Hjá sjúklingum með vitglöp í Alzheimerssjúkdómi eða vitglöp vegna Parkinsonsveiki deyja ákveðnar taugafrumur í heilanum sem veldur lágu gildi taugaboðfnisins acetýlkólíns (efni sem gerir taugafrumum kleift að eiga samskipti sín á milli).

Rivastigmin vinnur þannig að það hemlar ensímin sem brjóta niður acetýlkólín: acetýlkólnesterasa og bútýrýlkólnesterasa. Með hömlun þessara ensíma stuðlar Rivastigmine HEXAL að því að magn acetýlkólíns í heilanum eykst, sem stuðlar að því að draga úr einkennum Alzheimerssjúkdóms og vitglöpum sem fylgja Parkinsonsveiki.

Rivastigmine HEXAL er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með væg eða miðlungs alvarleg vitglöp í Alzheimerssjúkdómi, versnandi heilasjúkdómi sem smám saman hefur áhrif á minni, vitsmunalega getu og hegðun. Hylkin og mixtúruna er einnig hægt að nota til meðferðar á vitglöpum hjá fullorðnum sjúklingum með Parkinsonsveiki.

2. Áður en byrjað er að nota Rivastigmine HEXAL

Ekki má nota Rivastigmine HEXAL

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rivastigmini (virka innihaldsefninu í Rivastigmine HEXAL) eða einhverju öðru innihaldsefni Rivastigmine HEXAL (talin upp í kafla 6).
- ef áður hafa fram komið húðviðbrögð sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmins.

Ef þetta á við þig, segðu þá læknum frá því og ekki taka Rivastigmin HEXAL.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rivastigmine HEXAL er notað

- ef þú ert með eða hefur verið með hjartasjúkdóm eins og hjartsláttaróreglu eða hægán hjartslátt, QTc lengingu, fjölskyldusögu um QTc lengingu, torsade de pointes eða ert með lágt magn kalíums eða magnesíums í blóði.
- ef þú ert með eða hefur fengið virkt magasár.
- ef þú átt í erfiðleikum eða hefur átt í erfiðleikum með þvaglát.
- ef þú ert með eða hefur fengið krampa.
- ef þú ert með eða hefur verið með astma eða alvarlegan sjúkdóm í öndunarfærum.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta lifrastarfsemi.
- ef þú ert með skjálfta.
- ef þú ert mjög léttur/létt.
- ef þú ert með einkenni frá meltingarvegi svo sem ógleði, uppköst og niðurgang. Þú gætir ofþornað (misst of mikinn vökva) ef uppköst og niðurgangur eru viðvarandi.

Ef eitthvað af þessu á við um þig getur læknirinn þurft að hafa nánara eftirlit með þér á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Rivastigmine HEXAL í meira en þrjá daga skaltu ekki nota næsta skammt fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

Börn og unglíngar

Notkun Rivastigmine HEXAL á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rivastigmine HEXAL

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Rivastigmine HEXAL á ekki að taka á sama tíma og önnur lyf með svipuð áhrif og Rivastigmine HEXAL. Rivastigmine HEXAL getur haft áhrif á verkun andkólnvirkra lyfja (lyf sem notuð eru til þess að lina magaverki eða krampa, til að meðhöndla Parkinsonsveiki eða til þess að koma í veg fyrir ferðaveiki).

Rivastigmine Hexal á ekki að gefa um leið og metóklópramíð (lyf notað til að lina eða koma í veg fyrir ógleði og uppsölur). Taka þessara tveggja lyfja gæti orsakað vandamál svo sem stíðra útlími og handskjálfta.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð á meðan þú tekur Rivastigmine HEXAL, skalt þú láta lækinn vita áður en þér eru gefin svæfingalyf því Rivastigmine HEXAL getur aukið áhrif sumra vöðvaslakandi lyfja í svæfingu.

Gæta skal varúðar þegar Rivastigmine Hexal er tekið ásamt beta-blokkum (lyf svo sem atenólól sem notað er til að meðhöndla háþrýsting, hjartaöng og aðra hjartasjúkdóma). Taka þessara tveggja lyfja gæti orsakað vandamál svo sem hægari hjartslátt (hægtaktur) sem leitt getur til meðvitundarleysis.

Gæta skal varúðar þegar Rivastigmine HEXAL er tekið ásamt öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á hjartsláttartaktinn eða rafkerfi hjartans (QT lenging).

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð verður að meta ávinninginn af notkun Rivastigmine HEXAL með tilliti til hugsanlegra áhrifa á ófætt barn þitt. Rivastigmine HEXAL ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Þú skalt hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Rivastigmine HEXAL stendur.

Akstur og notkun véla

Læknirinn mun láta þig vita hvort sjúkdómsins vegna er öruggt er fyrir þig að aka eða stjórna vélum. Rivastigmine HEXAL getur valdið sundli og syfju, aðallega í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Ef þú finnur fyrir sundli eða syfju skaltu ekki aka, stjórna vélum eða framkvæma störf sem krefjast athygli.

Rivastigmine HEXAL inniheldur bensósalt og natríum

Lyfið inniheldur 1 mg af bensósalti í hverjum ml af mixtúru lausn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml af mixtúru lausn, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rivastigmine HEXAL

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig hefja á meðferð

Læknirinn mun segja þér hvaða skammt af Rivastigmine HEXAL þú átt að nota.

- Meðferð er yfirleitt hafin með litlum skammti.
- Læknirinn mun auka skammtinn smám saman eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.
- Stærsti skammtur sem má nota er 6 mg (sem svarar til 3 ml) tvisvar sinnum á sólarhring.

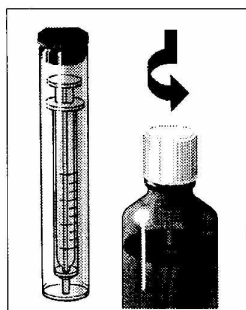
Læknirinn mun, með reglulegu millibili, meta hvort lyfið hentar þér. Læknirinn mun einnig fylgjast með þyngd þinni á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Rivastigmine HEXAL í meira en þrjá daga skaltu ekki nota næsta skammt fyrr en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

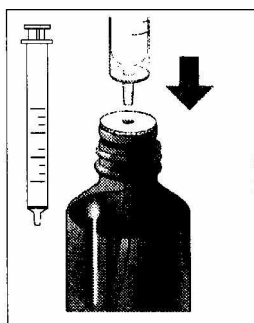
Notkun lyfsins

- Segðu þeim sem annast þig að þú notir Rivastigmine HEXAL.
- Til að ná fram bata verður þú að taka lyfið á hverjum degi.
- Notaðu Rivastigmine HEXAL tvisvar sinnum á dag, á morgnana og á kvöldin, með mat.

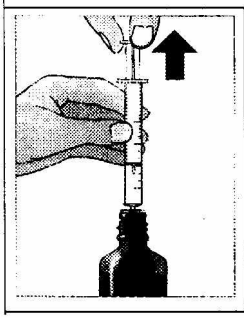
Hvernig nota á lyfið



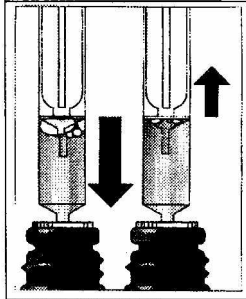
1. Flaska og sprautan undirbúna
 - Takið sprautuna úr hulstrinu.
 - Ýtið barnaöryggistappanum niður og snúið honum til að opna flöskuna.



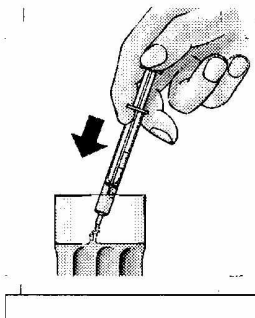
2. Sprautan fest við flöskuna
 - Þrýstið oddinum á sprautunni ofan í opið á hvíta millistykkinu.



3. Sprautan fyllt
 - Dragið stimplinn upp þar til komið er að merkinu sem sýnir skammtinn sem lækurinn hefur ávísað.



4. Loftbólur fjarlægðar
 - Þrýstið stimplinum niður og dragið hannn upp nokkrum sinnum til að tæma úr sprautunni allar stórar loftbólur.
 - Ekki skiptir máli þótt nokkrar litlar loftbólur séu til staðar og þær hafa ekki áhrif á skammtinn á nokkurn hátt.
 - Athugið hvort skammturinn sé ennþá réttur.
 - Fjarlægið síðan sprautuna af flöskunni.



5. Lyfið tekið inn
 - Takið lyfið inn beint úr sprautunni.
 - Þú getur einnig blandað lyfinu út í lítið glas af vatni. Hrærið og drekkið alla mixtúruna.



6. Eftir að sprautan hefur verið notuð
 - Þurrkið utan af sprautunni með hreinni pappírspurrku.
 - Setjið síðan sprautuna aftur í hulstrið.
 - Setjið barnaöryggistappann aftur á flöskuna til að loka henni.

Ef stærri skammtur Rivastigmine HEXAL en mælt er fyrir um er tekinn

Segðu læknum ef þú hefur af slysi notað meira af Rivastigmine HEXAL en þú áttir að gera. Þú gætir þurft á lækni meðferð að halda. Sumir sem fyrir slysi hafa notað of mikið af Rivastigmine HEXAL hafa fengið ógleði, uppköst, niðurgang, háan blóðþrýsting og ofskynjanir. Hægur hjartsláttur og yfirlið geta líka komið fyrir.

Ef gleymist að nota Rivastigmine HEXAL

Ef þú hefur gleymt að taka Rivastigmine HEXAL skammtinn þinn, skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta verið algengari í upphafi meðferðar með lyfinu eða þegar skammtar eru auknir. Yfirleitt hverfa aukaverkanir smám saman þegar líkaminn hefur vanist lyfinu.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl
- Lystarleysi
- Meltingarfæravandamál eins og ógleði eða uppköst, niðurgangur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kvíði
- Sviti
- Höfuðverkur
- Brjóstsvíði
- Þyngdartap
- Kviðverkir
- Æsingur
- Þreyta eða þróttleysi
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti eða rugl
- Minnkuð matarlyst
- Martraðir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Þunglyndi
- Erfiðleikar með svefn
- Yfirlið eða fall fyrir slysi
- Breytingar á lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Brjóstverkur
- Útbrot, kláði
- Flog (krampar)
- Sár í maga eða görnum

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Hár blóðþrýstingur
- Þvagfærasýking
- Sjá hluti sem ekki eru raunverulegir (ofskynjanir)
- Hjartsláttartruflanir, svo sem hraður eða hægur hjartsláttur
- Blæðing í meltingarvegi – blóð í hægðum eða þegar kastað er upp
- Brisbólga – meðal einkenna eru miklir verkir í efri hluta kviðarhols, oft með ógleði og uppköstum
- Einkenni Parkisonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki og erfiðleikar við hreyfingu.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Svæsin uppköst sem geta leitt til þess að gat komi á vélindað.
- Ofþornun (of mikið vökvatap)
- Lifrarsjúkdómar (gul húð, gulnun hvítu í augum, óeðlileg dökkun þvags eða óútskýrð ógleði, uppköst, þreyta og lystarleysi)
- Árásargirni, eirðarleysi
- Óreglulegur hjartsláttur

- Pisa-heilkenni (ástand sem felur í sér ósjálfráðan vöðvasamdrátt með óeðlilegri sveigju líkama og höfuðs til hliðar)

Sjúklingar með vitglöp og Parkinsonsveiki

Sumar aukaverkanir koma oftast fyrir hjá þessum sjúklingum. Þeir fá einnig einhverjar viðbótaraukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skjálfti
- Yfirlið
- Fall fyrir slysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kvíði
- Eirðarleysi
- Hægur og hraður hjartsláttur
- Erfiðleikar með svefn
- Of mikil munnvatnsmyndun og ofþornun
- Óeðlilega hægur eða óviðráðanlegar hreyfingar
- Einkenni Parkinsonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki og erfiðleikar við hreyfingu og vöðvamáttleysi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Óreglulegur hjartsláttur og slæm stjórn á hreyfingum

Aðrar aukaverkanir sem greinst hafa með forðaplástrum og sem kunna að koma fyrir með mixtúra lausn:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hiti
- Mikil ringlun
- Þvagleiki (erfiðleikar við að halda aftur af þvagi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Lágur blóðþrýstingur
- Ofvirkni (mikil virkni, eirðarleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Ofnæmisviðbrögð á plástursstaðnum, svo sem blóðrur eða húðbólga

Ef einhver þessara aukaverkana kemur fram skal hafa samband við lækinn vegna þess að þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. HVERNIG GEYMA Á RIVASTIGMINE HEXAL

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Rivastigmine HEXAL eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á glasinu og öskjunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið flöskuna í uppréttri stöðu.

Nota á Rivastigmine HEXAL mixtúru, lausn innan 1 mánaðar eftir að glasið er opnað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rivastigmine HEXAL inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivastigminhýdrógentartrat. Hver ml inniheldur rivastigmin sem jafngildir 2 mg af rivastigmini.
- Önnur innihaldsefni eru natriumbenzoat, sítrónusýra, natriumsítrat, kinolingulur WS litur (E104) og hreinsað vatn. Sjá kafla 2 „Rivastigmine Hexal inniheldur bensósalt og natrium“.

Útlit Rivastigmine HEXAL og pakkningastærðir

Rivastigmine HEXAL mixtúra, lausn er fáanleg sem 50 ml eða 120 ml af tærri, gulri lausn (2 mg/ml) í gulbrúnni glerflösku með barnaöryggislokun, frauðföðri og millistykki fyrir munnskammtasprautu. Mixtúran er í pakkningu ásamt munnskammtasprautu í plasthólki.

Markaðsleyfishafi

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Þýskaland

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47

regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown

H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Lietuva

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

SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Hrvatska

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV
VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir rivastigmine, eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Byggt á gögnum úr vísindatímaritum sem benda til orsakasambands milli rivastigmines og hliðarsveigju á hrygg (e. pleurothotonus) sem tilkynna jákvæð viðbrögð eftir stöðvun lyfsins og neikvæð viðbrögð eftir upphaf notkunar þess, þar með talið skammta-áhrifatengsl í sumum tilfellum og í ljósi hugsanlegra magnáhrifa, er mælt með því að breyta lyfjaupplýsingum um rivastigmine lyfja sem innihalda það í samræmi við það, þannig að þær innihaldi aukaverkunina „hliðarsveigju á hrygg“, einnig þekkt sem Pisa-heilkenni.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir rivastigmine telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda rivastigmine sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.