

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Medicinal product no longer authorised

1. HEITI LYFS

Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít hetta með áletruninni „R“ og hvítur bolur með áletruninni „1.5“.

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.

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 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 nokkra 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. Hinsvegar 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 aukaverkanir (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki er mælt með notkun rivastigmis fyrir börn.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með

- ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnum í lyfinu.

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 nokkra daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háþrýstingur 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 Rivastigmines Teva 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 einkenni 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 (leiðsluróf í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 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 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 rivastigmis 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 rivastigmis var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmis af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínisku eftirliti með þessum aukaverkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hinsvegar má nota Rivastigmine Teva 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 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 ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólinvirkum efnum og það getur truflað verkun andkólinvirkra lyfja.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engar milliverkanir lyfjahvarfa fram milli rivastigmis og digoxins, warfarins, diazepamis 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 bütýrylkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun rivastigmisins á meðgöngu. Engin áhrif á frjósemi eða þroska fósturvísis/fósturs fundust hjá rottum og kaninum nema við skammta sem höfðu eitúraðhrif á móður. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknunum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

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.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alheimerssjúkdómur 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 meðalag mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skal lækni sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklinga með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókins tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Þær aukaverkanir 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.

Eftirfarandi aukaverkunum sem fram koma í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum með vitglöp í Alheimerssjúkdómi, í meðferð með rivastigmini.

Aukaverkanir sem fram koma á töflu 1 eru skráðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Lystarleysi
Tíðni ekki þekkt	Ofþornun
Geðræn vandamál	
Algengar	Æsingur
Algengar	Rugl
Algengar	Kvíði
Sjaldgæfar	Svefnleysi
Sjaldgæfar	Þunglyndi
Koma örsjaldan fyrir	Ofskynjanir
Tíðni ekki þekkt	Árásargirni, óróleiki
Taugakerfi	
Mjög algengar	Sundl
Algengar	Höfuðverkur
Algengar	Svefndrungi
Algengar	Skjálfti
Sjaldgæfar	Yfirlið
Mjög sjaldgæfar	Krampar
Koma örsjaldan fyrir	Utanstrýtueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsonsveiki)
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
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanliðan Fall
Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmini.

Tafla 2

Efnaskipti og næring Algengar Algengar	Lystarleysi Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi Kviði Óróleiki Árásargirni
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar	Skjálfti Sundl Svefndrungi Höfuðverkur Versnun Parkinsonsveiki Hæghreyfingar Ranghreyfingar Vöðvaspennnutrúflun
Hjarta Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Hægsláttur Gáttatif A-V leiðslurof

Tíðni ekki þekkt	Heilkenni sjúks sínushnútar
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
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Vöðvastífleiki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þreyta og þróttleysi
Algengar	Afbrigðilegt göngulag

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 rivastigmins 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)
Vöðvaspennutruflun	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

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Þegar um ofskömmtn af slysn hefur verið að ræða, hafa í flestum tilvikum ekki komið fram nein klínísk einkenni og nánast allir sjúklinganna hafa haldið áfram meðferð með rivastigmini. Í þeim tilvikum sem einkenni hafa komið fram hefur verið um að ræða ógleði, uppköst og niðurgang, háþrýsting eða ofskynjanir. Einnig geta komið fram hægláttur og/eða yfirlið vegna þekktra skreyju- taugarörvandi áhrifa (vagotonic effect) kólnesterasahemla á hjartslátt. Í einu tilviki voru 46 mg tekin inn; eftir hefðbundna stuðningsmeðferð náði sjúklingurinn sér að fullu innan sólarhrings.

Meðferð

Vegna þess að helmingunartími rivastigmis í plasma er u.þ.b. 1 klst. og hömlun á acetylcholinesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með því þegar um er að ræða ofskömmtnun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmis næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmtnun 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 ofskömmtnun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropinsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíniska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kólinesterasahemlar, ATC flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetyl- og bútýrýlkólinesterasahemill af carbamat gerð, sem er talinn auðvelda flutning kólinvirkra taugabóða með því að hægja á niðurbroti acetylchólin sem starfhæfar kólinvirkar taugafrumur 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 fléttnu með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirk um tíma. Hjá heilbrigðum ungum mönnum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr acetylcholinesterasa (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 bútýrýlkólinesterasa-virkni 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 (mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu), CIBIC-Plus (yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (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 klíniska svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmtnum 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 hópnun, 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. CIBIC-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 meðferðarlötu, eins og fram kemur í töflu 5 hér á eftir: ADAS-Cog, sem er mál 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	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	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	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	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 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 grunnildi 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.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmis og markensímis 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 plasmapróteínum. 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 kólinesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetýlkólinesterasa *in vitro* (<10%). Samkvæmt upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum og dýraráðsóknunum koma helstu cytókrom P450 isoensímum 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.

Útskilnaður

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ¹⁴C-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.

Aldraðir

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

Einstaklingar með skerta 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.

Einstaklingar með skerta 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 markliffæri 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.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum og rottum við stærsta skammt sem þeldist, 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 lyfínu gefnu með inntöku hjá rottum og kanínum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristölluð sellulósa

Hýprómellósa

Kísiltvíoxíð kvoða

Magnesiumsterat

Hylki

Títantvíoxíð (E171)

Gelatína

Blek til áletrunar – Svart S-1-17822/S-1-17823:

Gljálakk-45%

Svart járnnoxíð

Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

- HDPE glas með plastloki og innra innsigli. Hvert glas inniheldur 250 hylki.
- 28, 56 eða 112 hylki í gegnsærri PVC/ál þynnupakkningu.
- 50 x 1 hylki í PVC/ál rifgataðri stakskammta þynnupakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

17/04/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Húðlit hetta með áletruninni „R“ og húðlitur bolur með áletruninni „3“.

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.

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 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 nokkra 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. Hinsvegar 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 aukaverkanir (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki er mælt með notkun rivastigmis fyrir börn.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með

- ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnum í lyfinu.

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 nokkra daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háþrýstingur 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 Rivastigmine Teva 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 einkenni 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 (leiðsluróf í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 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 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 rivastigmis 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 rivastigmis var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmis af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínisku eftirliti með þessum aukaverkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hinsvegar má nota Rivastigmine Teva 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 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 ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólinvirkum efnum og það getur truflað verkun andkólinvirkra lyfja.

Hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum 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 umbrotarivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar, enda þótt það geti hamlað bütýrýlkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun rivastigmis á meðgöngu. Engin áhrif á frjósemi eða þroska fósturvísis/fósturs fundust hjá rottum og kaninum nema við skammta sem höfðu eitiráhrif á móður. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknunum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

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.

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 lækni sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklinga með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókins tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Þær aukaverkanir 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.

Eftirfarandi aukaverkunum sem fram koma í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum með vitglöp í Alzheimerssjúkdómi, í meðferð með rivastigmini.

Aukaverkanir sem fram koma á töflu 1 eru skráðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring Mjög algengar Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Æsingur Rugl Kviði Svefnleysi Þunglyndi Ófiskynjanir Arásargirni, óróleiki
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sundl Höfuðverkur Svefndrungi Skjálfti Yfirlið Krampar Utanstrýtueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsons-veiki)
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
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanlíðan Fall
Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmini.

Tafla 2

Efnaskipti og næring Algengar Algengar	Lystarleysi Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi Kviði Óróleiki Árásargirni
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar	Skjálfti Sundl Svefndrungi Höfuðverkur Versnun Parkinsonsveiki Hæghreyfingar Ranghreyfingar Vöðvaspennutruflun
Hjarta Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægsláttur Gáttatíf A-V leiðslurof Heilkenni sjúks sínushnútar
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir

Algengar	Óhófleg munnvatnsmyndun
Lifur og gall Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar	Ofsvitnun
Stoðkerfi og stoðvefur Algengar	Vöðvastífleiki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar	Þreyta og þróttleysi Afbrigðilegt göngulag

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 rivastigmis 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)
Vöðvaspennutrúflun	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

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Þegar um ofskömmtnun af slysmi hefur verið að ræða, hafa í flestum tilvikum ekki komið fram nein klínísk einkenni og nánast allir sjúklinganna hafa haldið áfram meðferð með rivastigmini. Í þeim tilvikum sem einkenni hafa komið fram hefur verið um að ræða ógleði, uppköst og niðurgang, háþrýsting eða ofskynjanir. Einnig geta komið fram hægláttur og/eða yfirlið vegna þekktra skreyju-
taugarörvandi áhrifa (vagotonic effect) kólinesterasahemla á hjartslátt. Í einu tilviki voru 46 mg tekin inn; eftir hefðbundna stuðningsmeðferð náði sjúklingurinn sér að fullu innan sólarhrings.

Meðferð

Vegna þess að helmingunartími rivastigmis í plasma er u.þ.b. 1 klst. og hömlun á acetylcholinesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með því þegar um er að ræða ofskömmtnun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmis næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmtnun 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 ofskömmtnun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropinsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíniska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kólinesterasahemlar, ATC flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetyl- og bútýrýlkólinesterasahemill af carbamat gerð, sem er talinn auðvelda flutning kólinvirkra taugabóða með því að hægja á niðurbroti acetylcholíns sem starfhæfar kólinvirkar taugafrumur 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 fléttnu með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirkt um tíma. Hjá heilbrigðum ungum mönnum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr acetylcholinesterasa (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 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 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 (mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu), CIBIC-Plus (yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (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 klíniska svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmtnum 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 hópnun, 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. CIBIC-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 meðferðarlötu, 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	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	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	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	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 ofsónir (sjá töflu 6).

Tafla 6

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa
	Sjúklingar með ofsjórnir		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 grunnildi 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.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmis og markensímis 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 plasmapróteínum. Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og hefur dreifingarrúmmál á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrottnar hratt og mikið (helmingunartími í plasma er um 1 klst.), fyrst og fremst með kólinesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetýlkólinesterasa *in vitro* (<10%). Samkvæmt upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum og dýraránsóknum koma helstu cytókrom P450 isoensímur 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.

Útskilnaður

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ¹⁴C-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.

Aldraðir

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

Einstaklingar með skerta 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.

Einstaklingar með skerta 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 markliffæri sást. Í dýrannsóknum 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.

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 lyfni gefnu með inntöku hjá rottum og kanínum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristölluð sellulósa

Hýprómellósa

Kísiltvíoxíð kvoða

Magnesiumsterat

Hylki

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

Títantvíoxíð (E171)

Gelatína

Blek til áletrunar – Svart S-1-17822/S-1-17823:

Gljálakk-45%

Svart járnnoxíð

Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

- HDPE glas með plastloki og innra innsigli. Hvert glas inniheldur 250 hylki.
- 28, 56 eða 112 hylki í gegnsærri PVC/ál þynnupakkningu.
- 50 x 1 hylki í PVC/ál rifgataðri stakskammta þynnupakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKADSLEYFISHAFI

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

8. MARKADSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKADSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKADSLEYFIS

17/04/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Appelsínugul hetta með áletruninni „R“ og appelsínugulur bolur með áletruninni „4.5“.

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.

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 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 nokkra 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. Hinsvegar 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 aukaverkanir (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki er mælt með notkun rivastigmis fyrir börn.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með

- ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnum í lyfinu.

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 nokkra daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háþrýstingur 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 Rivastigmines Teva 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 einkenni 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 (leiðsluróf í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 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 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 rivastigmis 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 rivastigmis var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmis af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínisku eftirliti með þessum aukaverkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hinsvegar má nota Rivastigmine Teva 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 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 ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólinvirkum efnum og það getur truflað verkun andkólinvirkra lyfja.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engar milliverkanir lyfjahvarfa fram milli rivastigmis og digoxins, warfarins, diazepamis 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 bütýrylkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun rivastigmins á meðgöngu. Engin áhrif á frjósemi eða þroska fósturvísis/fósturs fundust hjá rottum og kaninum nema við skammta sem höfðu eitúraðhrif á móður. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknunum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

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.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alheimerssjúkdómur 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 meðalag 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

Þær aukaverkanir 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.

Eftirfarandi aukaverkunum sem fram koma í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum með vitglöp í Alheimerssjúkdómi, í meðferð með rivastigmini.

Aukaverkanir sem fram koma á töflu 1 eru skráðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring Mjög algengar Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Æsingur Rugl Kviði Svefnleysi Þunglyndi Ofskynjanir Árásargirni, óróleiki
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sundl Höfuðverkur Svefnþrungni Skjálfti Yfirlið Krampar Utanstrýtueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsons-

	veiki)
Hjarta Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Hjartaöng Hjartsláttartruflanir (t.d. hægsláttur, A-V leiðslurof, gáttatíf 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 Kláiði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanlíðan Fall
Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmini.

Tafla 2

Efnaskipti og næring Algengar Algengar	Lýstarleysi Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi Kviði Óróleiki Árásargirni
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar	Skjálfti Sundl Svefndrungi Höfuðverkur Versnun Parkinsonsveiki Hæghreyfingar Ranghreyfingar Vöðvaspennutruflun
Hjarta Algengar	Hægsláttur

Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Gáttatíf A-V leiðslurof Heilkenni sjúks sínushnútar
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	Ofsvitnun
Stoðkerfi og stoðvefur Algengar	Vöðvastífleiki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar	Þreyta og þróttleysi Afbrigðilegt göngulag

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 rivastigmis 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	Rivastigmín 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)
Vöðvaspennutruflun	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

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Þegar um ofskömmtn 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. Í þeim tilvikum sem einkenni hafa komið fram hefur verið um að ræða ógleði, uppköst og niðurgang, háþrýsting eða ofskynjanir. Einnig geta komið fram hægláttur og/eða yfirlit vegna þekktra skreyju-

taugarörvandi áhrifa (vagotonic effect) kólnesterasahemla á hjartslátt. Í einu tilviki voru 46 mg tekin inn; eftir hefðbundna stuðningsmeðferð náði sjúklingurinn sér að fullu innan sólarhrings.

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 ofskömmtnun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmis næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmtnun 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 ofskömmtnun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropinsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíniska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: 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 fléttnu með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirk 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 Alzheimerssjúkdómi

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 (mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu) CIBIC-Plus (yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (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 klíniska svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmtnum 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, tvíblindra 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	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	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	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	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 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 grunnildi 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.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmis og markensímis 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 plasmapróteínum. 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 kólnesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetýlkólnesterasa *in vitro* (<10%). Samkvæmt upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum og dýraráðsóknunum koma helstu cytókrom P450 isoensímum 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.

Útskilnaður

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ¹⁴C-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.

Aldraðir

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

Einstaklingar með skerta 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.

Einstaklingar með skerta 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 markliffæri 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.

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 lyfni gefnu með inntöku hjá rottum og kanínum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristölluð sellulósa

Hýprómellósa

Kísiltvíoxíð kvoða

Magnesiumsterat

Hylki

Rautt járnóxíð (E 172)

Gult járnóxíð (E 172)

Títantvíoxíð (E171)

Gelatína

Blek til áletrunar – Svart S-1-17822/S-1-17823:

Gljálakk-45%

Svart járnóxíð

Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

- HDPE glas með plastloki og innra innsigli. Hvert glas inniheldur 250 hylki.
- 28, 56 eða 112 hylki í gegnsærri PVC/ál þynnupakkningu.
- 50 x 1 hylki í PVC/ál rifgataðri stakskammta þynnupakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

17/04/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Appelsínugul hetta með áletruninni „R“ og húðlitur bolur með áletruninni „6“.

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.

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 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 nokkra 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. Hinsvegar 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 aukaverkanir (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki er mælt með notkun rivastigmis fyrir börn.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með

- ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnum í lyfinu.

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 nokkra daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háþrýstingur 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 Rivastigmines Teva 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 einkenni 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). Slik 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 (leiðsluróf í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 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 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 rivastigmis 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 rivastigmis var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmis af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínisku eftirliti með þessum aukaverkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hinsvegar má nota Rivastigmine Teva 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 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 ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólinvirkum efnum og það getur truflað verkun andkólinvirkra lyfja.

Hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum 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 umbrotarivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar, enda þótt það geti hamlað bütýrýlkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun rivastigmis á meðgöngu. Engin áhrif á frjósemi eða þroska fósturvísis/fósturs fundust hjá rottum og kaninum nema við skammta sem höfðu eitiráhrif á móður. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknunum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

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.

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

Þær aukaverkanir 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.

Eftirfarandi aukaverkunum sem fram koma í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum með vitglöp í Alzheimerssjúkdómi, í meðferð með rivastigmini.

Aukaverkanir sem fram koma á töflu 1 eru skráðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring Mjög algengar Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Æsingur Rugl Kviði Svefnleysi Þunglyndi Ofskynjanir Arásargirni, óróleiki
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sundl Höfuðverkur Svefndrungi Skjálfti Yfirlið Krampar Utanstrýtueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsons-veiki)
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 Klári
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanlíðan Fall
Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmini.

Tafla 2

Efnaskipti og næring Algengar Algengar	Lystarleysi Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi Kviði Óróleiki Árásargarni
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar	Skjálfti Sundl Svefndrungi Höfuðverkur Versnun Parkinsonsveiki Hæghreyfingar Ranghreyfingar Vöðvaspennutruflun
Hjarta Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægsláttur Gáttatíf A-V leiðslurof Heilkenni sjúks sínushnútar
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir

Algengar	Óhófleg munnvatnsmyndun
Lifur og gall Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar	Ofsvitnun
Stoðkerfi og stoðvefur Algengar	Vöðvastífleiki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar	Þreyta og þróttleysi Afbrigðilegt göngulag

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 rivastigmis 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)
Vöðvaspennutrúflun	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

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Þegar um ofskömmtnun af slysmi hefur verið að ræða, hafa í flestum tilvikum ekki komið fram nein klínísk einkenni og nánast allir sjúklinganna hafa haldið áfram meðferð með rivastigmini. Í þeim tilvikum sem einkenni hafa komið fram hefur verið um að ræða ógleði, uppköst og niðurgang, háþrýsting eða ofskynjanir. Einnig geta komið fram hægláttur og/eða yfirlið vegna þekktra skreyju-
taugarörvandi áhrifa (vagotonic effect) kólinesterasahemla á hjartslátt. Í einu tilviki voru 46 mg tekin inn; eftir hefðbundna stuðningsmeðferð náði sjúklingurinn sér að fullu innan sólarhrings.

Meðferð

Vegna þess að helmingunartími rivastigmis í plasma er u.þ.b. 1 klst. og hömlun á acetylcholinesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með því þegar um er að ræða ofskömmtnun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmis næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmtnun 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 ofskömmtnun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropinsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíniska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kólinesterasahemlar, ATC flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetyl- og bútýrýlkólinesterasahemill af carbamat gerð, sem er talinn auðvelda flutning kólinvirkra taugabóða með því að hægja á niðurbroti acetylchólin sem starfhæfar kólinvirkar taugafrumur 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 fléttnu með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirk um tíma. Hjá heilbrigðum ungum mönnum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr acetylcholinesterasa (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 bútýrýlkólinesterasa-virkni 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 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 (mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu), CIBIC-Plus (yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (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 klíniska svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmtnum 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 hópnun, 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. CIBIC-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	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	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	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	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 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 grunnildi 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.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmis og markensímis 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 plasmapróteínum. Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og hefur dreifingarrúmmál á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrottnar hratt og mikið (helmingunartími í plasma er um 1 klst.), fyrst og fremst með kólinesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetýlkólinesterasa *in vitro* (<10%). Samkvæmt upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum og dýraráðsóknunum koma helstu cytókrom P450 isoensímum 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.

Útskilnaður

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ¹⁴C-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.

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.

Einstaklingar með skerta 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.

Einstaklingar með skerta 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 markliffæri sást. Í dýrannsóknum 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.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum og rottum við stærsta skammt sem þeldist, 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 lyfni gefnu með inntöku hjá rottum og kanínum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristölluð sellulósa

Hýprómellósa

Kísiltvíoxíð kvoða

Magnesiumsterat

Hylki

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

Títantvíoxíð (E171)

Gelatína

Blek til áletrunar – Svart S-1-17822/S-1-17823:

Gljálakk-45%

Svart járnnoxíð

Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

- HDPE glas með plastloki og innra innsigli. Hvert glas inniheldur 250 hylki.
- 28, 56 eða 112 hylki í gegnsærri PVC/ál þynnupakkningu.
- 50 x 1 hylki í PVC/ál rifgataðri stakskammta þynnupakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

17/04/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

Medicinal product no longer authorised

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frakklandi

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

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

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Lyfjagátkerfi

Markaðsleyfishafi verður að tryggja að lyfjagátkerfi sem er sett fram í kafla 1.8.1 í umsókn um markaðsleyfi sé til staðar og virkt áður og á meðan lyfið er á markaði.

PSUR

PSUR skil vegna Rivastigmine harðra hylkja skal fylgja áætlun um PSUR skil vegna frumlyfs.

Medicinal product no longer authorised

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Medicinal product no longer authorised

A. ÁLETRANIR

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Askja – Rivastigmine Teva 1,5 g hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

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

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

Þynnur
28 hörð hylki
50 x 1 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

Glös
250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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. FYRNINGARÞAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

BN

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivastigmine Teva 1,5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur – Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

BN

5. ANNAD

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**Glas – Sjálflímandi merkimiði – Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Teva Pharma B.V.

12. MARKADSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

BN

14. AFGREIDSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Askja – Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Þynnur
28 hörð hylki
50 x 1 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

Glös
250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

BN

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivastigmine Teva 3 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur – Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

BN

5. ANNAD

Á ekki við

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**Glas – Sjálflímandi merkimiði – Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 3 g hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva Pharma B.V.

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/09/513/006/IS

EU/1/09/513/007/IS

EU/1/09/513/008/IS

EU/1/09/513/009/IS

EU/1/09/513/010/IS

13. LOTUNÚMER

BN

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Askja – Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Þynnur
28 hörð hylki
50 x 1 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

Glös
250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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. FYRNINGARÞAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

BN

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivastigmine Teva 4,5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur – Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

BN

5. ANNAD

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**Glas – Sjálflimandi merkimiði – Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

BN

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Askja – Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

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

Þynnur
28 hörð hylki
50 x 1 hörð hylki
56 hörð hylki
112 hörð hylki

Glös
250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

BN

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivastigmine Teva 6 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur – Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

BN

5. ANNAD

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**Glas – Sjálflímandi merkimiði – Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki
Rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

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

250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

BN

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Medicinal product no longer authorised

B. FYLGISEDILL

Medicinal product no longer authorised

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki
Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki
Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki
Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki
Rivastigmin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- 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 ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Hvað er Rivastigmine Teva og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivastigmine Teva
3. Hvernig á að nota Rivastigmine Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Rivastigmine Teva
6. Aðrar upplýsingar

1. HVAD ER RIVASTIGMINE TEVA OG VIÐ HVERJU ER ÞAÐ NOTAÐ

Virka efnið í Rivastigmine Teva er rivastigmin.

Rivastigmine tilheyrir flokki efna sem kallast kólnesterasahemlar.

Rivastigmine Teva er notað til meðferðar við minnistrufunum hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm. Það er einnig notað til meðferðar við vitglöpum hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA RIVASTIGMINE TEVA

Ekki má nota Rivastigmine Teva

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir rivastigmini (virka efnið í Rivastigmine Teva) eða einhverju öðru innihaldsefni Rivastigmine Teva, sem talin eru upp í kafla 6 í fylgiseðlinum.
- Ef þetta á við um þig skaltu segja læknum frá því og ekki nota Rivastigmine Teva.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivastigmine Teva

- ef þú ert með eða hefur fengið hjartsláttaróreglu.
- 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 lifr starfsemi.
- 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 lækningin þurft að hafa nánara eftirlit með þér á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Rivastigmine Teva í nokkra daga, skaltu ekki nota næsta skammt fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækningu.

Ekki er mælt með notkun Rivastigmine Teva handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Rivastigmine Teva á ekki að nota á sama tíma og önnur lyf sem verka á svipaðan hátt og Rivastigmine Teva. Rivastigmine Teva getur haft áhrif á andkólnvirk lyf (lyf sem notuð eru til þess að draga úr magaverkjum eða magakrömpum, til meðferðar við Parkinsonsveiki eða til þess að koma í veg fyrir ferðaveiki).

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

Meðganga og brjóstgjöf

Segðu lækningu frá því ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur. Æskilegt er að forðast notkun Rivastigmine Teva á meðgöngu nema að brýna nauðsyn beri til.

Konur sem nota Rivastigmine Teva mega ekki hafa barn á brjósti.

Leitið ráða hjá lækningu eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Lækningin mun segja þér hvort sjúkdómurinn komi í veg fyrir að þú getur ekið eða stjórnað vélum á öruggan hátt. Rivastigmine Teva 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 Á AÐ NOTA RIVASTIGMINE TEVA

Notaðu Rivastigmine Teva alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá lækningu eða lyfjafræðingi.

Hvernig á að hefja meðferð

Lækningin mun segja þér hvaða skammt af Rivastigmine Teva þú átt að nota.

- Meðferð er yfirleitt hafin með litlum skammti.
- Lækningin mun auka skammtinn smám saman eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.
- Stærsti skammtur sem má nota er 6,0 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

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

Ef þú hefur ekki notað Rivastigmine Teva í nokkra daga, skaltu hafa samband við lækningu áður en þú notar næsta skammt.

Notkun lyfsins

- Segðu þeim sem annast þig að þú notir Rivastigmine Teva.
- Til að lyfið gagnist þér þarftu að nota það á hverjum degi.
- Notaðu Rivastigmine Teva 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 stærri skammtur af Rivastigmine Teva en mælt er fyrir um er tekinn

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

Ef gleymist að nota Rivastigmine Teva

Ef þú hefur gleymt að taka Rivastigmine Teva 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.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Rivastigmine Teva valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum.

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

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum)

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 sjúklingum)

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 sjúklingum)

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 sjúklingum)

Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum)

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

Mjög algengar:

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

Algengar

- Kvíði
- Sviti
- Höfuðverkur
- Brjóstsviði
- Þyngdartap
- Kvíðverkir
- Æsingur
- Þreyta eða máttleysi
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti eða ringlun

Sjaldgæfar

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

Mjög sjaldgæfar

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

Koma örsjaldan fyrir

- Hár blóðþrýstingur
- Þvagfærasýking
- Að sjá hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Hjartsláttartruflanir, t.d. hraður eða hægur hjartsláttur
- Blæðing í meltingarvegi – kemur fram sem blóð í hægðum eða uppköstum
- Brisbólga – einkennin eru m.a. miklir verkir í efri hluta kviðar, oft með ógleði eða uppköstum
- Einkenni Parkinsonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki, erfiðleikar við hreyfingu

Tíðni ekki þekkt

- Svæsin uppköst sem geta leitt til þess að gat komi á vélindað
- Ofþornun (of mikið vökvatp)
- Lifrarsjúkdómar (gulleit húð, gulnun hvítunnar í augunum, óeðlilega dökkt þvag eða óútskýrð ógleði, uppköst, þreyta og lystarleysi)
- Árásargirni, eirðarleysi
- Óreglulegur hjartsláttur

Sjúklingar með vitglöp og Parkinsonsveiki

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

Mjög algengar

- Skjálfti

Algengar

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

Sjaldgæfar

- Óreglulegur hjartsláttur og erfiðleikar með að stjórna hreyfingum

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

Algengar

- Hiti
- Mikil ringlun

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

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem talðar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG Á AÐ GEYMA RIVASTIGMINE TEVA

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Rivastigmine Teva eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Rivastigmine Teva

Virka innihaldsefnið er rivastigmin

Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki inniheldur 1,5 mg af rivastigmini sem rivastigminhýdrógentartrat.

Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki inniheldur 3 mg af rivastigmini sem rivastigminhýdrógentartrat.

Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki inniheldur 4,5 mg af rivastigmini sem rivastigminhýdrógentartrat.

Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki inniheldur 6 mg af rivastigmini sem rivastigminhýdrógentartrat.

Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis – örkristölluð sellulósa, hýprómellósa, kísiltvíoxíð kvoða, magnesíumsterat.

Hylki – titantvíoxíð (E171), gelatína og blek til áletrunar svart S-1-17822/S-1-17823 (gljálakki 45% í etanóli sem inniheldur svart járnóxið, N-bútýl alkóhól, ísóprópýl alkóhól, própýlen alkóhól og ammóníumhýdroxýð). Að auki innihalda Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg og 6 mg hörð hylki rautt járnóxið (E172) og gult járnóxið (E172).

Útlit Rivastigmine Teva og pakkningastærð

Hörð hylki

- Rivastigmine Teva 1,5 mg hörð hylki: Hvít hetta með áletruninni „R“ og hvítur bolur með áletruninni „1.5“
- Rivastigmine Teva 3 mg hörð hylki: Húðlit hetta með áletruninni „R“ og húðlitur bolur með áletruninni „3“
- Rivastigmine Teva 4,5 mg hörð hylki: Appelsínugul hetta með áletruninni „R“ og appelsínugulur bolur með áletruninni „4.5“
- Rivastigmine Teva 6 mg hörð hylki: Appelsínugul hetta með áletruninni „R“ og húðlitur bolur með áletruninni „6“

Rivastigmine Teva hörð hylki fást í þynnupakkningum sem innihalda 28, 56 og 112 hylki, rifgötuðum þynnum sem innihalda 50 x 1 hylki og glösum sem innihalda 250 hylki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungverjalandi

Eða:

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

Eða:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Bretlandi

Eða:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Hollandi

Eða:
TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frakklandi

Eða:

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: [+356 21 419 070/1/2](tel:+3562141907012)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: + 49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + (358) 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/AAAA}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.