

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg harde kapsler
Rivastigmin HEXAL 3 mg harde kapsler
Rivastigmin HEXAL 4,5 mg harde kapsler
Rivastigmin HEXAL 6 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.
Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3 mg rivastigmin.
Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.
Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6 mg rivastigmin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med gul topp og bunn. Bunnen er merket "RIV 1,5 mg" med rød trykkfarge.

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med oransje topp og bunn. Bunnen er merket "RIV 3 mg" med rød trykkfarge.

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med rød topp og bunn. Bunnen er merket "RIV 4,5 mg" med hvit trykkfarge.

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med rød topp og oransje bunn. Bunnen er merket "RIV 6 mg" med rød trykkfarge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.
Symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens eller demens i tilknytning til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for inntaket av legemiddel hos pasienten, er tilgjengelig.

Dosering

Rivastigmin bør tas to ganger daglig sammen med henholdsvis frokost og kveldsmat. Kapslene skal svelges hele.

Initialdose

1,5 mg to ganger daglig.

Dosetilpassing

Startdose er 1,5 mg to ganger daglig. Etter minimum to ukers behandling kan dosen, dersom den tolereres godt, økes til 3 mg to ganger daglig. Senere økninger til 4,5 mg to ganger daglig og videre til 6 mg to ganger daglig skal også være basert på at den aktuelle dosen tolereres godt, og vurderes etter minimum to ukers behandling på det enkelte dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller manglende appetitt), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvinger) hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom observeres under behandlingen, kan disse bedres ved at én eller flere doser utelates. Dersom bivirkningene vedvarer, bør den daglige dosen midlertidig reduseres til den tidligere godt tolererte dosen, eller behandlingen kan avbrytes.

Vedlikeholdsdose

Effektiv dose er 3-6 mg to ganger daglig; for å oppnå maksimal terapeutisk nytteeffekt bør den høyeste tolererte dosen benyttes. Anbefalt maksimal daglig dose er 6 mg to ganger daglig.

Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge pasienten viser terapeutisk effekt. Den kliniske effekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom hastigheten av forverring av demenssymptomer ikke endres i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. En større behandlingseffekt ble imidlertid observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med moderat demens. Tilsvarende ble en større effekt observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Effekt av behandling er ikke undersøkt i placebokontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

Hvis behandling avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig. Dosetitrering bør deretter utføres som beskrevet ovenfor.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere doseavhengige bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert, imidlertid kan rivastigmin-kapsler brukes i denne pasientpopulasjonen så fremt de blir nøye overvåket (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke rivastigmin i den pediatriske populasjonen til behandling av Alzheimers sykdom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivativer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av reaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av plaster med rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger øker vanligvis med høyere doser. Hvis behandlingen avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig for å redusere muligheten for bivirkninger (f.eks. brekninger).

Det kan oppstå hudreaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av rivastigminplasteret, og reaksjonene er vanligvis milde eller moderate. Disse reaksjonene er ikke i seg selv en indikasjon på sensibilisering. Bruken av rivastigminplaster kan imidlertid gi allergisk kontaktdermatitt.

Det kan være mistanke om allergisk kontaktdermatitt dersom reaksjonene på administrasjonsstedet blir større enn plasteret, hvis det er tegn til en mer intens, lokal reaksjon (f.eks. økt erytem, ødem, papler, blemmer), og dersom symptomene ikke er signifikant bedre innen 48 timer etter at plasteret er fjernet. I slike tilfeller må behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler reaksjoner på administrasjonsstedet som kan være allergisk kontaktdermatitt pga. rivastigminplasteret og som fremdeles trenger behandling med rivastigmin, kan bytte over til oral behandling etter en negativ allergitest og under tett medisinsk oppfølging. Det er mulig at enkelte pasienter som er sensible for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplaster ikke kan ta rivastigmin i noen form.

Det har forekommet sjeldne tilfeller i tiden etter markedsføring av pasienter som opplever allergisk eksem (disseminert) ved tilførsel av rivastigmin, uavhengig av administrasjonsvei (oral, transdermal). I slike tilfeller må behandlingen avsluttes (se pkt. 4.3).

Pasienter og omsorgsgivere må underrettes om dette.

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvinger, hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom) er sett kort tid etter en doseøkning. Disse kan bedres ved dosereduksjon. I andre tilfeller har rivastigmin blitt seponert (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger og diaré er doserelaterte, og kan oppstå, særlig ved behandlingsstart og/eller ved doseøkning (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene er mer vanlig hos kvinner. Pasienter med tegn eller symptomer på dehydrering etter lang tids oppkast eller diaré kan håndteres med intravenøse væsker og dosereduksjon eller seponering dersom det blir oppdaget og behandlet øyeblikkelig. Dehydrering kan føre til alvorlige utfall.

Pasienter med Alzheimers sykdom kan gå ned i vekt. Kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin, har vært assosiert med vekttap hos disse pasientene. Pasientens vekt bør følges under behandlingen.

Dersom det oppstår kraftige brekninger i forbindelse med rivastigmin-behandlingen, må nødvendig dosejustering foretas, som anbefalt i pkt. 4.2. Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Disse tilfellene syntes å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Rivastigmin må brukes med forsiktighet hos pasienter med "sick sinussyndrom" eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Elektrokardiogram QT-forlengelse kan forekomme hos pasienter som behandles med visse kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin. Rivastigmin kan forårsake bradykardi som utgjør en risikofaktor for forekomst av torsade de pointes, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med eksisterende eller familiehistorie med QTc-forlengelse eller med høyere risiko for å utvikle torsade de pointes; for eksempel de som har ukompensert hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, bradyarytmier, er predisponert for hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig bruker legemidler som er kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller torsade de pointes. Klinisk overvåking (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller hos predisponerte pasienter.

Kolinesterasehemmere bør forskrives med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt astma eller andre obstruktive lungesykdommer.

Kolinomimetika kan forårsake eller forverre urinveisobstruksjon og krampeanfall. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponerte for slike sykdommer.

Bruk av rivastigmin hos pasienter med alvorlig demens ved Alzheimers sykdom eller i tilknytning til Parkinsons sykdom, andre typer demens, eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv tilbakegang) er ikke undersøkt, og bruk hos denne pasientpopulasjonen er derfor ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og en økt forekomst eller intensitet av skjelvingene, har vært observert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. avbrudd på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin vs. 0 % som fikk placebo). Det anbefales klinisk monitorering av disse bivirkningene.

Spesielle populasjoner

Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Doseringsanbefalinger om å titrere i henhold til individuell toleranse må følges nøye. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Rivastigmin kan imidlertid brukes i denne pasientgruppen og nøye overvåkning er nødvendig.

Pasienter med kroppsvekt under 50 kg kan få flere bivirkninger og kan ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Som en kolinesterasehemmer, kan rivastigmin forsterke effekten av succinylkolin-type muskelrelakserende preparater under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestetika. Mulig dosejustering eller midlertidig opphold i behandlingen kan vurderes dersom det er nødvendig.

Som følge av dets farmakodynamiske egenskaper og mulige ekstra virkninger, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge preparaters aktivitet (f.eks. oksybutynin, tolterodin).

Ekstra virkninger som fører til bradykardi (som kan føre til synkope), har blitt rapportert med kombinert bruk av ulike betablokkere (inkludert atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes å være tilknyttet den største risikoen, men rapporter har også blitt mottatt fra pasienter som bruker andre betablokkere. Derfor skal det utøves forsiktighet når rivastigmin kombineres med betablokkere og også andre bradykardimidler (f.eks. klasse III antiarytmiske midler, kalsiumkanalantagonister, digitalis glykosid, pilokarpin).

Siden bradykardi utgjør en risikofaktor for forekomsten av torsades de pointes, skal kombinasjonen av rivastigmin med QT-forlengelse- eller torsades de pointes-induserende legemidler, slik som antipsykotika, dvs. noen fenotiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moksifloksacin observeres med stor forsiktighet, og det kan være nødvendig med klinisk overvåkning (EKG).

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom rivastigmin og digoksin, warfarin, diazepam eller fluoksetin i studier med friske frivillige. Økningen i protrombintid som forårsakes av warfarin, påvirkes ikke av rivastigmin. Ingen uønskete effekter på hjertets ledningsevne ble observert ved samtidig bruk av digoksin og rivastigmin.

I henhold til rivastigmins metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske interaksjoner med andre legemidler vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterasemedierte metabolismen av andre substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hos drektige dyr krysset rivastigmin og/eller metabolitter placentaen. Det er ikke kjent om dette skjer hos mennesker.

Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Det ble observert en forlenget drektighetsperiode i peri- og postnatale studier hos rotter. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Rivastigmin utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om rivastigmin utskilles i melk hos mennesker. Kvinner som får rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter (se avsnitt. 5.3). Virkningene av rivastigmin på menneskets fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre kan rivastigmin medføre svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Som en konsekvens har Rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos pasienter med demens som bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller betjene maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De mest vanlige rapporterte bivirkningene (ADR-er) er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og oppkast (23 %), særlig ved dosetitrering. Kvinner var mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn i kliniske studier.

Bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene i tabell 1 og tabell 2 er angitt i følge MedDRA organklasser og etter frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som har fått behandling med rivastigmin.

Tabell 1

Infeksiøse og parasitære sykdommer Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlig Vanlige Ikke kjent	Anoreksi Nedsatt appetitt Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	Agitasjon Forvirring Angst Mareritt Søvnløshet Depresjon Hallusinasjoner Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Svimmelhet Hodepine Søvnighet Tremor Synkope Krampeanfall Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom) Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Angina pectoris Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blokk, atrieflimmer og takykardi) Sick-sinus-syndrom
Karsykdommer Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Kvalme Oppkast Diaré Abdominale smerter og dyspepsi Magesår og duodenalsår Gastrointestinal blødning Pankreatitt Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige Ikke kjent	Økte leverenzymmer Hepatitt
Hud og underhudssykdommer Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Hyperhidrose Utslett Kløe, allergisk eksem (disseminert)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Tretthet og asteni Sykdomsfølelse Fall
Undersøkelser Vanlige	Vekttap

Følgende bivirkninger har i tillegg blitt observert med rivastigmin-plastre: delirium, feber, redusert appetitt, urininkontinens (vanlige), psykomotorisk hyperaktivitet (mindre vanlige), erytem, urtikaria, blemmer, allergisk dermatitt (ikke kjent).

Tabell 2 viser bivirkninger rapportert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom behandlet med rivastigminkapsler.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige Vanlige	Redusert appetitt Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Ikke kjent	Søvnløshet Angst Rastløshet Hallusinasjon, syn Depresjon Aggresjon
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Tremor Svimmelhet Søvnighet Hodepine Parkinsons sykdom (forverring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tannhjulsrigiditet Dystoni Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Bradykardi Atrieflimmer Atrioventrikulær blokk Sick-sinus-syndrom
Karsykdommer Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige	Kvalme Oppkast Diaré Abdominal smerte og dyspepsi Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier Ikke kjent	Hepatitt

Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Ikke kjent	Allergisk eksem (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fall
Vanlige	Trøtthet og asteni
Vanlige	Forstyrret gange
Vanlige	Parkinsons gange

Den følgende bivirkningen er i tillegg blitt sett i en studie hos pasienter med demens forbundet med til Parkinsons sykdom behandlet med rivastigminhudplaster: agitasjon (vanlig).

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter med demens assosiert med Parkinsons sykdom som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer i den spesifikke 24 uker lange kliniske studien med rivastigmin.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Antall undersøkte pasienter	362 (100)	179 (100)
Antall pasienter med forhåndsdefinert(e) bivirkning(er)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fallulykker	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sykdom (forverring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Økt spyttsekresjon	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevegelsesforstyrrelse	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Unormal gange	5 (1,4)	0
Muskelstivhet	1 (0,3)	0
Balanseforstyrrelse	3 (0,8)	2 (1,1)
Stivhet i muskel-/skjelettsystemet	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk svekkelse	1 (0,3)	0

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av overdose har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer etter overdosen.

Kolinergisk toksisitet har blitt rapportert med muskarine symptomer som er observert ved moderate forgiftninger, som miose, rødme, fordøyelsessykdommer inkludert magesmerter, kvalme, oppkast og diaré, bradykardi, bronkospasme og økt bronkial sekret, hyperhidrose, ufrivillig vannlating og/eller avføring, tåreflod, hypotensjon og hypersekresjon av spytt.

I mer alvorlige tilfeller kan nikotiniske effekter utvikles, for eksempel muskelsvakhet, fascikulasjoner, anfall og respirasjonsstans med mulig dødelig utfall.

I tillegg har man sett tilfeller etter markedsføring av svimmelhet, tremor, hodepine, søvnighet, forvirring, høyt blodtrykk, hallusinasjoner og sykdomsfølelse.

Administrering

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylcholinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med kraftig kvalme og oppkast bør antiemetika vurderes. Symptomatisk behandling av eventuelle andre bivirkninger bør gis hvis nødvendig.

Ved massiv overdosering kan atropin brukes. En initial dose på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales. De påfølgende doser bør baseres på klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot anbefales ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylcholin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens assosiert med Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved å danne et kovalent bundet kompleks som midlertidig inaktiverer enzymene. Hos unge, friske menn vil en peroral dose på 3 mg minske aktiviteten av acetylcholinesterase (AChE) i cerebrospinalvæsken med ca. 40 % innen de første 1,5 timer etter inntak. Enzymaktiviteten når utgangsnivået ca. 9 timer etter at hemmingseffekten var maksimal. Hos pasienter med Alzheimers sykdom var hemmingen av AChE i cerebrospinalvæsken doseavhengig opp til 6 mg to ganger daglig. Dette er den høyeste undersøkte dosen. Hemming av butyrylkolinesteraseaktiviteten i cerebrospinalvæsken hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med rivastigmin var lik hemmingen av AChE-aktiviteten.

Kliniske studier med Alzheimers sykdom

Effekt av rivastigmin er vist ved bruk av tre uavhengige og domenespesifikke metoder, som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Metodene omfattet ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiv del, et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattende global vurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (Progressive Deterioration Scale, omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, kle på seg selv, husarbeid som f.eks å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene samt involvering i aktiviteter relatert til personlig økonomi osv.).

De undersøkte pasientene hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10-24.

Tabell 4 under viser de samlede resultater fra pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26 uker lange multisenterstudier utført på pasienter med mild til moderat grad av Alzheimers sykdom er disse to studiene utført med fleksible doser. Klinisk relevant forbedring ble i disse undersøkelsene på forhånd definert som en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller en forbedring på minst 10 % av PDS.

I tillegg er post-hoc definisjon av respons vist i samme tabell. Den sekundære definisjonen av respons krevde en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, ingen forverring av CIBIC-Plus og ingen forverring av PDS. Gjennomsnittlig daglig dose hos respondere i 6-12 mg gruppen i henhold til denne definisjonen var 9,3 mg. Det er viktig å påpeke at skalaene som benyttes til slike målinger varierer og at direkte sammenligninger av resultater fra ulike legemidler ikke er valide.

Tabell 4

Responsmål	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	Placebo
	6-12 mg		6-12 mg	
	N = 473	N = 472	N = 379	N = 444
ADAS-Cog: minst 4 poeng forbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: minst 10 % forbedring	26***	17	30***	18
Minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog med ingen forverring av CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens i tilknytning til Parkinsons sykdom er vist i en 24 uker lang multisenter-, dobbeltblind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24 uker lange, åpne forlengelsesfasen. Pasientene som deltok i denne studien hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10-24. Effekt er vist ved bruk av to uavhengige skalaer som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder, som vist i tabell 5 under: ADAS-Cog, et mål for kognisjon, og den globale skalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO-populasjon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	2,88 ¹ < 0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF- populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	3,54 ¹ < 0,001 ¹		n/a < 0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

² Av praktiske hensyn er gjennomsnittsdata vist, kategorisk analyse er foretatt vha. van Elteren-test
ITT: "Intent-To-Treat"; RDO: "Retrieved Drop Outs"; LOCF: "Last Observation Carried Forward"

Selv om en behandlingseffekt ble vist i den totale studiepopulasjonen antyder resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens i tilknytning til Parkinsons sykdom sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-Cog Rivastigmin	ADCS-Cog Placebo
	Pasienter med visuelle hallusinasjoner		Pasienter uten visuelle hallusinasjoner	
ITT + RDO populasjon Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	(n=107) 25,4 $\pm$ 9,9 1,0 $\pm$ 9,2	(n=60) 27,4 $\pm$ 10,4 -2,1 $\pm$ 8,3	(n=220) 23,1 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 7,6	(n=101) 22,5 $\pm$ 10,1 0,1 $\pm$ 6,9
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pasienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Pasienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populasjon Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	(n=87) 32,6 $\pm$ 10,4 2,6 $\pm$ 9,4	(n=44) 33,7 $\pm$ 10,3 -1,8 $\pm$ 7,2	(n=237) 20,6 $\pm$ 7,9 1,9 $\pm$ 7,7	(n=115) 20,7 $\pm$ 7,9 -0,2 $\pm$ 7,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rivastigmin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers sykdom og i behandling av demens hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av rivastigmins interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet i forhold til dosen ved doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % $\pm$ 13 %. Gitt sammen med mat forsinkes absorpsjonen (t_{maks}) med 90 min., C_{maks} reduseres og AUC øker med ca. 30 %.

Distribusjon

Proteinbinding av rivastigmin er ca. 40 %. Legemidlet passerer lett blod-hjernebarrieren og har et tilsynelatende distribusjonsvolum i området 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformasjon

Rivastigmin har en rask og uttalt metabolisme (plasmahalveringstiden er ca. 1 time), hovedsakelig via kolinesterasemediert hydrolyse til den dekarbamylerte metabolitten. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (< 10 %).

Basert på *in vitro*-studier, er ingen farmakokinetisk interaksjon forventet med legemidler som metaboliseres med følgende cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Dyreforsøk viser at de viktigste cytokrom P450-isoenzymene er minimalt involvert i metabolismen av rivastigmin. Total plasmaclearance av rivastigmin var ca. 130 l/time etter en 0,2 mg intravenøs dose og den falt til 70 l/time etter en 2,7 mg intravenøs dose.

Eliminasjon

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ¹⁴C-rivastigmin var renal eliminasjon rask og nesten fullstendig (> 90 %) innen 24 timer. Mindre enn 1 % av dosen utskilles i feces. Det er ingen akkumulering av rivastigmin eller dekarbamylert metabolitt hos pasienter med Alzheimers sykdom.

En populasjons farmakokinetisk analyse viste at nikotinbruk øker den orale clearance av rivastigmin med 23 % hos pasienter med Alzheimers sykdom (n = 75 røykere og 549 ikke-røykere) etter orale rivastigmin-kapseldoser på opptil 12 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Selv om biotilgjengeligheten av rivastigmin er høyere hos eldre enn hos yngre friske frivillige, ble det ikke vist endringer i biotilgjengelighet hos Alzheimerpasienter i alderen 50-92 år.

Nedsatt leverfunksjon

C_{maks} var ca. 60 % høyere og AUC mer enn dobbelt så høy for rivastigmin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

C_{maks} og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i C_{maks} og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetstudier i rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormal høy farmakologisk aktivitet. Det ble ikke observert toksisk effekt på målorganer. Det ble ikke funnet noen human sikkerhetsmargin i dyreforsøkene pga følsomheten av de anvendte dyremodellene.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration test" i humane perifere lymfocytter ved en dose på 10⁴ ganger den maksimale kliniske relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke gentoksisk potensiale.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier hos mus eller rotter ved den maksimalt tolererte dosen, selv om eksponering for rivastigmin og dets metabolitter var lavere enn ved human eksponering. Etter normalisering til kroppens overflateareal, var eksponering av rivastigmin og dets metabolitter tilnærmet ekvivalent med den maksimale anbefalte humane dosen på 12 mg daglig. Ved sammenligning med maksimal human dose ble imidlertid en 6-dobling av dosen oppnådd hos dyr.

Rivastigmin krysser placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier hos drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på teratogent potensiale av rivastigmin. I orale studier med hann- og hunnrotter ble det ikke observert noen bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos verken

foreldregenerasjonen eller avkommet til foreldrene.

En potensiell lett øye-/slimhinneirritasjon pga. rivastigmin ble identifisert i en kaninstudie.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg harde kapsler:

Kapselskall:

- Gelatin
- Titandioksid (E171)
- Gult jernoksid (E172)

Kapselfyll:

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Vannfri kolloidal silika

Trykkfarge:

- Skjellakk
- Rødt jernoksid (E172)

Rivastigmin HEXAL 3 mg og 6 mg harde kapsler:

Kapselskall:

- Gelatin
- Titandioksid (E171)
- Gult jernoksid (E172)
- Rødt jernoksid (E172)

Kapselfyll:

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Vannfri kolloidal silika

Trykkfarge:

- Skjellakk
- Rødt jernoksid (E172)

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg harde kapsler:

Kapselskall:

- Gelatin
- Titandioksid (E171)
- Gult jernoksid (E172)
- Rødt jernoksid (E172)

Kapselfyll:

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Vannfri kolloidal silika

Trykkfarge:

- Skjellakk
- Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Blisterbrett av klar PVC med blå lokkfolie med 14 kapsler. Hver pakning inneholder 28, 56 eller 112 blisterbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg harde kapsler:

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003
EU/1/09/589/004

Rivastigmin HEXAL 3 mg harde kapsler:

EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007
EU/1/09/589/008

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg harde kapsler:

EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011
EU/1/09/589/012

Rivastigmin HEXAL 6 mg harde kapsler:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11/12/2009

Dato for siste fornyelse: 11/07/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til <https://legemiddelverket.no>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 2 mg rivastigmin.

Hjelpestoff med kjent effekt

En ml inneholder 1 mg natriumbenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

Symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens eller demens i tilknytning til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for inntaket av legemiddel hos pasienten, er tilgjengelig.

Dosering

Rivastigmin mikstur bør tas to ganger daglig sammen med henholdsvis frokost og kveldsmat. Den forskrevne dosen trekkes opp fra flasken med den vedlagte doseringssprøyten. Rivastigmin mikstur kan inntas direkte fra sprøyten. Rivastigmin mikstur og rivastigmin kapsler kan benyttes om hverandre i like doser.

Initialdose

1,5 mg to ganger daglig.

Dosetilpassing

Startdose er 1,5 mg to ganger daglig. Etter minimum to ukers behandling kan dosen, dersom den tolereres godt, økes til 3 mg to ganger daglig. Senere økninger til 4,5 mg to ganger daglig og videre til 6 mg to ganger daglig skal også være basert på at den aktuelle dosen tolereres godt, og vurderes etter minimum to ukers behandling på det enkelte dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller manglende appetitt), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvinger) hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom observeres under behandlingen, kan disse bedres ved at én eller flere doser utelates. Dersom bivirkningene vedvarer, bør den daglige dosen midlertidig reduseres til den tidligere godt tolererte dosen, eller behandlingen kan avbrytes.

Vedlikeholdsdose

Effektiv dose er 3-6 mg to ganger daglig; for å oppnå maksimal terapeutisk nytteeffekt bør den høyeste tolererte dosen benyttes. Anbefalt maksimal daglig dose er 6 mg to ganger daglig.

Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge pasienten viser terapeutisk effekt. Den kliniske effekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom hastigheten av forverring av demenssymptomer ikke endres i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. En større behandlingseffekt ble imidlertid observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med moderat demens. Tilsvarende ble en større effekt observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Effekt av behandling er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

Hvis behandling avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig. Dosetitrering bør deretter utføres som beskrevet ovenfor.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere doseavhengige bivirkninger.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert, imidlertid kan rivastigmin-løsningen brukes i denne pasientpopulasjonen så fremt de blir nøye overvåket (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke rivastigmin i den pediatrike populasjonen ved behandling av Alzheimers sykdom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivativer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av reaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av plaster med rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger øker vanligvis med høyere doser. Hvis behandlingen avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig for å redusere muligheten for bivirkninger (f.eks. brekninger).

Det kan oppstå hudreaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av rivastigminplasteret, og reaksjonene er vanligvis milde eller moderate. Disse reaksjonene er ikke i seg selv en indikasjon på sensibilisering. Bruken av rivastigminplaster kan imidlertid gi allergisk kontaktdermatitt.

Det kan være mistanke om allergisk kontaktdermatitt dersom reaksjonene på administrasjonsstedet blir større enn plasteret, hvis det er tegn til en mer intens, lokal reaksjon (f.eks. økt erytem, ødem, papler, blemmer), og dersom symptomene ikke er signifikant bedre innen 48 timer etter at plasteret er fjernet. I slike tilfeller må behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler reaksjoner på administrasjonsstedet som kan være allergisk kontaktdermatitt pga. rivastigminplasteret og som fremdeles trenger behandling med rivastigmin, kan bytte over til oral behandling etter en negativ allergitest og under tett medisinsk oppfølging. Det er mulig at enkelte pasienter som er sensible for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplaster ikke kan ta rivastigmin i noen form

Det har forekommet sjeldne tilfeller i tiden etter markedsføring av pasienter som opplever allergisk eksem (disseminert) ved tilførsel av rivastigmin, uavhengig av administrasjonsvei (oral, transdermal). I slike tilfeller må behandlingen avsluttes (se pkt. 4.3).

Pasienter og omsorgsgivere må underrettes om dette.

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvinger, hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom) er sett kort tid etter en doseøkning. Disse kan bedres ved dosereduksjon. I andre tilfeller har rivastigmin blitt seponert (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger og diaré er doserelaterte og kan oppstå, særlig ved behandlingsstart og/eller ved doseøkning (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene er mer vanlig hos kvinner. Pasienter med tegn eller symptomer på dehydrering etter lang tids oppkast eller diaré kan håndteres med intravenøse væsker og dosereduksjon eller seponering dersom det blir oppdaget og behandlet øyeblikkelig. Dehydrering kan føre til alvorlige utfall.

Pasienter med Alzheimers sykdom kan gå ned i vekt. Kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin, har vært assosiert med vekttap hos disse pasientene. Pasientens vekt bør følges under behandlingen.

Dersom det oppstår kraftige brekninger i forbindelse med rivastigmin-behandlingen, må nødvendig dosejustering foretas, som anbefalt i pkt. 4.2. Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Disse tilfellene syntes å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Rivastigmin må brukes med forsiktighet hos pasienter med "sick sinussyndrom" eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Elektrokardiogram QT-forlengelse kan forekomme hos pasienter som behandles med visse kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin. Rivastigmin kan forårsake bradykardi som utgjør en risikofaktor for forekomst av torsade de pointes, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med eksisterende eller familiehistorie med QTc-forlengelse eller høyere risiko for å utvikle torsade de pointes; for eksempel de som har ukompensert hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, bradyarytmier, er predisponert for hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig bruker legemidler som er kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller torsade de pointes. Klinisk overvåking (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller hos predisponerte pasienter.

Kolinesterasehemmere bør forskrives med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt astma eller andre obstruktive lungesykdommer.

Kolinomimetika kan forårsake eller forverre urinveisobstruksjon og krampeanfall. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponerte for slike sykdommer.

Et av innholdsstoffene i Rivastigmin HEXAL mikstur er natriumbenzoat. Benzosyre er mildt irriterende for hud, øyne og slimhinner.

Bruk av rivastigmin hos pasienter med alvorlig demens ved Alzheimers sykdom eller i tilknytning til Parkinsons sykdom, andre typer demens, eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv tilbakegang) er ikke undersøkt, og bruk hos denne pasientpopulasjonen er derfor ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og en økt forekomst eller intensitet av skjelvingene, har vært observert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. avbrudd på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin vs. 0 % som fikk placebo). Det anbefales klinisk monitorering av disse bivirkningene.

Spesielle populasjoner

Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Doseringsanbefalinger om å titrere i henhold til individuell toleranse må følges nøye.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Rivastigmin kan imidlertid brukes i denne pasientgruppen og nøye overvåkning er nødvendig.

Pasienter med kroppsvekt under 50 kg kan få flere bivirkninger og kan ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Rivastigmin HEXAL inneholder benzoatsalt og natrium

Dette legemidlet inneholder 1 mg natriumbenzoat i hver ml mikstur, oppløsning.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml mikstur, oppløsning, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Som en kolinesterasehemmer, kan rivastigmin forsterke effekten av succinylkolin-type muskelrelakserende preparater under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestetika. Mulig dosejustering eller midlertidig opphold i behandlingen kan vurderes dersom det er nødvendig.

Som følge av dets farmakodynamiske egenskaper og mulige ekstra virkninger, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge preparaters aktivitet (f.eks. oksybutynin, tolterodin).

Ekstra virkninger som fører til bradykardi (som kan føre til synkope), har blitt rapportert med kombinert bruk av ulike betablokkere (inkludert atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes å være tilknyttet den største risikoen, men rapporter har også blitt mottatt fra pasienter som bruker andre betablokkere. Derfor skal det utøves forsiktighet når rivastigmin kombineres med betablokkere og også andre bradykardimidler (f.eks. klasse III antiarytmiske midler, kalsiumkanalantagonister, digitalis glykosid, pilokarpin).

Siden bradykardi utgjør en risikofaktor for forekomsten av torsades de pointes, skal kombinasjonen av rivastigmin med QT-forlengelse- eller torsades de pointes-induserende legemidler, slik som antipsykotika, dvs. noen fenotiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimizid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moksifloksacin observeres med stor forsiktighet, og det kan være nødvendig med klinisk overvåkning (EKG).

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom rivastigmin og digoksin, warfarin, diazepam eller fluoksetin i studier med friske frivillige. Økningen i protrombintid som forårsakes av warfarin, påvirkes ikke av rivastigmin. Ingen uønskete effekter på hjertets ledningsevne ble observert ved samtidig bruk av digoksin og rivastigmin.

I henhold til rivastigmins metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske interaksjoner med andre legemidler vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterasemedierte metabolismen av andre substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hos drektige dyr krysset rivastigmin og/eller metabolitter placentaen. Det er ikke kjent om dette skjer hos mennesker. Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Det ble observert en forlenget drektighetsperiode i peri- og postnatale studier hos rotter. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Rivastigmin utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om rivastigmin utskilles i melk hos mennesker. Kvinner som får rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter (se avsnitt 5.3). Virkningene av rivastigmin på menneskets fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre kan rivastigmin medføre svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Som en konsekvens har Rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos pasienter med demens som bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller betjene maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De mest vanlige rapporterte bivirkningene (ADR-er) er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og oppkast (23 %), særlig ved dosetitrering. Kvinner var mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn i kliniske studier.

Bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene i tabell 1 og tabell 2 er angitt i følge MedDRA organklasser og etter frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som har fått behandling med rivastigmin.

Tabell 1

Infeksiøse og parasitære sykdommer Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlig Vanlige Ikke kjent	Anoreksi Nedsatt appetitt Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	Agitasjon Forvirring Angst Mareritt Søvnløshet Depresjon Hallusinasjoner Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Svimmelhet Hodepine Søvnighet Tremor Synkope Krampeanfall Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom) Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Angina pectoris Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blokk, atrieflimmer og takykardi) Sick-sinus-syndrom
Karsykdommer Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Kvalme Oppkast Diaré Abdominale smerter og dyspepsi Magesår og duodenalsår Gastrointestinal blødning Pankreatitt Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige Ikke kjent	Økte leverenzymer Hepatitt
Hud og underhudssykdommer Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Hyperhidrose Utslett Kløe, allergisk eksem (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Tretthet og asteni Sykdomsfølelse Fall

Undersøkelser Vanlige	Vekttap
---------------------------------	---------

Følgende bivirkninger har i tillegg blitt observert med rivastigmin-plastre: delirium, feber, redusert appetitt, urininkontinens (vanlige), psykomotorisk hyperaktivitet (mindre vanlige), erytem, urtikaria, blemmer, allergisk dermatitt (ikke kjent).

Tabell 2 viser bivirkninger rapportert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom behandlet med rivastigminkapsler.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige Vanlige	Redusert appetitt Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Ikke kjent	Søvnløshet Angst Rastløshet Hallusinasjon, syn Depresjon Aggresjon
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Tremor Svimmelhet Søvnighet Hodepine Parkinsons sykdom (forverring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tannhjulsrigiditet Dystoni Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Bradykardi Atrieflimmer Atrioventrikulær blokk Sick-sinus-syndrom
Karsykdommer Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige	Kvalme Oppkast Diaré Abdominal smerte og dyspepsi Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Ikke kjent	Hyperhidrose Allergisk eksem (disseminert)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fall
Vanlige	Trøtthet og asteni
Vanlige	Forstyrret gange
Vanlige	Parkinsongange

Den følgende bivirkningen er i tillegg blitt sett i en studie hos pasienter med demens forbundet med til Parkinsons sykdom behandlet med rivastigminhudplaster: agitasjon (vanlige).

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter med demens assosiert med Parkinsons sykdom som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer i den spesifikke 24 uker lange kliniske studien med rivastigmin.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Antall undersøkte pasienter	362 (100)	179 (100)
Antall pasienter med forhåndsdefinert(e) bivirkning(er)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fallulykker	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sykdom (forverring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Økt spyttsekresjon	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevegelsesforstyrrelse	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Unormal gange	5 (1,4)	0
Muskelstivhet	1 (0,3)	0
Balanseforstyrrelse	3 (0,8)	2 (1,1)
Stivhet i muskel-/skjelettsystemet	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk svekkelse	1 (0,3)	0

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av overdose har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer etter overdosen.

Kolinergisk toksisitet har blitt rapportert med muskarine symptomer som er observert ved moderate forgiftninger, som miose, rødme, fordøyelsessykdommer inkludert magesmerter, kvalme, oppkast og diaré, bradykardi, bronkospasme og økt bronkial sekret, hyperhidrose, ufrivillig vannlating og/eller avføring, tåreflod, hypotensjon og hypersekresjon av spytt.

I mer alvorlige tilfeller kan nikotiniske effekter utvikles, for eksempel muskelsvakhet, fascikulasjoner, anfall og respirasjonsstans med mulig dødelig utfall.

I tillegg har man sett tilfeller etter markedsføring av svimmelhet, tremor, hodepine, søvnighet, forvirring, høyt blodtrykk, hallusinasjoner og sykdomsfølelse.

Administrering

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptotiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med kraftig kvalme og oppkast bør antiemetika vurderes. Symptomatisk behandling av eventuelle andre bivirkninger bør gis hvis nødvendig.

Ved massiv overdosering kan atropin brukes. En initial dose på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales. De påfølgende doser bør baseres på klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot anbefales ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens assosiert med Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdoms.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved å danne et kovalent bundet kompleks som midlertidig inaktiverer enzymene. Hos unge, friske menn vil en peroral dose på 3 mg minske aktiviteten av acetylkolinesterase (AChE) i cerebrospinalvæsken med ca. 40 % innen de første 1,5 timer etter inntak. Enzymaktiviteten når utgangsnivået ca. 9 timer etter at hemmingeffekten var maksimal. Hos pasienter med Alzheimers sykdom var hemmingen av AChE i cerebrospinalvæsken doseavhengig opp til 6 mg to ganger daglig. Dette er den høyeste undersøkte dosen. Hemming av butyrylkolinesteraseaktiviteten i cerebrospinalvæsken hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med rivastigmin var lik hemmingen av AChE-aktiviteten.

Kliniske studier med Alzheimers sykdom

Effekt av rivastigmin er vist ved bruk av tre uavhengige og domenespesifikke metoder, som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Metodene omfattet ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiv del, et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattende global vurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (Progressive Deterioration Scale, omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, kle på seg selv, husarbeid som f.eks å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene samt involvering i aktiviteter relatert til personlig økonomi osv.).

De undersøkte pasientene hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10-24.

Tabell 4 under viser de samlede resultater fra pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26 uker lange multisenterstudier utført på pasienter med mild til moderat grad av Alzheimers sykdom er disse to studiene utført med fleksible doser. Klinisk relevant forbedring ble i disse undersøkelsene på forhånd definert som en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller en forbedring på minst 10 % av PDS.

I tillegg er post-hoc definisjon av respons vist i samme tabell. Den sekundære definisjonen av respons krevde en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, ingen forverring av CIBIC-Plus og ingen forverring av PDS. Gjennomsnittlig daglig dose hos respondere i 6-12 mg gruppen i henhold til denne definisjonen var 9,3 mg. Det er viktig å påpeke at skalaene som benyttes til slike målinger varierer og at direkte sammenligninger av resultater fra ulike legemidler ikke er valide.

Tabell 4

Responsmål	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
	Rivastigmin 6-12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rivastigmin 6-12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: minst 4 poeng forbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: minst 10 % forbedring	26***	17	30***	18
Minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog med ingen forverring av CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens i tilknytning til Parkinsons sykdom er vist i en 24 uker lang multisenter-, dobbeltblind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24 uker lange, åpne forlengelsesfasen. Pasientene som deltok i denne studien hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10-24. Effekt er vist ved bruk av to uavhengige skalaer som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder, som vist i tabell 5 under: ADAS-Cog, et mål for kognisjon, og den globale skalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO-populasjon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	2,88 ¹ < 0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF- populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	3,54 ¹ < 0,001 ¹		n/a < 0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

² Av praktiske hensyn er gjennomsnittsdato vist, kategorisk analyse er foretatt vha. van Elteren-test
ITT: "Intent-To-Treat"; RDO: "Retrieved Drop Outs"; LOCF: "Last Observation Carried Forward"

Selv om en behandlingseffekt ble vist i den totale studiepopulasjonen antyder resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens i tilknytning til Parkinsons sykdom sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-Cog Rivastigmin	ADCS-Cog Placebo
	Pasienter med visuelle hallusinasjoner		Pasienter uten visuelle hallusinasjoner	
ITT + RDO populasjon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Justert behandlingsskjell p-verdi versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pasienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Pasienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populasjon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Justert behandlingsskjell p-verdi versus placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.
ITT: "Intent-To-Treat"; RDO: "Retrieved Drop Outs"

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rivastigmin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers sykdom og i behandling av demens hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av rivastigmins interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet i forhold til dosen ved doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % $\pm$ 13 %. Rivastigmin mikstur gitt sammen med mat forsinket absorpsjonen (t_{maks}) med 74 min., C_{maks} reduseres med 43 % og AUC øker med ca. 9 %.

Distribusjon

Proteinbinding av rivastigmin er ca. 40 %. Legemidlet passerer lett blod-hjernebarrieren og har et tilsynelatende distribusjonsvolum i området 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformasjon

Rivastigmin har en rask og uttalt metabolisme (plasmahalveringstiden er ca. 1 time), hovedsakelig via kolinesterasemediert hydrolyse til den dekarbamylerte metabolitten. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (< 10 %).

Basert på *in vitro*-studier, er ingen farmakokinetisk interaksjon forventet med legemidler som metaboliseres med følgende cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Dyreforsøk viser at de viktigste cytokrom P450-isoenzymene er minimalt involvert i metabolismen av rivastigmin. Total plasmaclearance av rivastigmin var ca. 130 l/time etter en 0,2 mg intravenøs dose og den falt til 70 l/time etter en 2,7 mg intravenøs dose.

Eliminasjon

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ¹⁴C-rivastigmin var renal eliminasjon rask og nesten fullstendig (> 90 %) innen 24 timer. Mindre enn 1 % av dosen utskilles i feces. Det er ingen akkumulering av rivastigmin eller dekarbamylert metabolitt hos pasienter med Alzheimers sykdom.

En populasjons farmakokinetisk analyse viste at nikotinbruk øker den orale clearance av rivastigmin med 23 % hos pasienter med Alzheimers sykdom (n = 75 røykere og 549 ikke-røykere) etter orale rivastigmin-kapseldoser på opptil 12 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Selv om biotilgjengeligheten av rivastigmin er høyere hos eldre enn hos yngre friske frivillige, ble det ikke vist endringer i biotilgjengelighet hos Alzheimerpasienter i alderen 50-92 år.

Nedsatt leverfunksjon

C_{maks} var ca. 60 % høyere og AUC mer enn dobbelt så høy for rivastigmin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

C_{maks} og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i C_{maks} og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetstudier i rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormal høy farmakologisk aktivitet. Det ble ikke observert toksisk effekt på målorganer. Det ble ikke funnet noen human sikkerhetsmargin i dyreforsøkene pga følsomheten av de anvendte dyremodellene.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration test" i humane perifere lymfocytter ved en dose på 10⁴ ganger den maksimale kliniske relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke gentoksisk potensiale.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier hos mus eller rotter ved den maksimalt tolererte dosen, selv om eksponering for rivastigmin og dets metabolitter var lavere enn ved human eksponering. Etter normalisering til kroppens overflateareal, var eksponering av rivastigmin og dets metabolitter tilnærmet ekvivalent med den maksimale anbefalte humane dosen på 12 mg daglig. Ved sammenligning med maksimal human dose ble imidlertid en 6-dobling av dosen oppnådd hos dyr.

Rivastigmin krysser placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier hos drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på teratogen potensiale av rivastigmin. I orale studier med hann- og hunnrotter ble det ikke observert noen bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos verken

foreldregenerasjonen eller avkommet til foreldrene.

En potensiell lett øye-/slimhinneirritasjon pga. rivastigmin ble identifisert i en kaninstudie.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Natriumbenzoat (E211)
- Sitronsyre
- Natriumsitrat
- Kinolingult WS fargestoff (E104)
- Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Rivastigmin HEXAL mikstur, oppløsning skal anvendes innen 1 måned etter at flasken er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type III amber glassflaske, kork med barnesikring. Flasken inneholder et rør som sitter fast i en selvregulerende propp. 50 ml eller 120 ml flaske. Miksturen er pakket sammen med en oral doseringssprøyte i et plastrør.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den forskrevne dosen mikstur bør måles opp ved hjelp av den vedlagte doseringssprøyten.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11/12/2009

Dato for siste fornyelse: 11/07/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til <https://legemiddelverket.no>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDESIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Harde gelatinkapsler

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Mikstur

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ALU/PVC-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 1,5 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler

56 harde kapsler

112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes. Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ALU/PVC-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ALU/PVC-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 3 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 3 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler

56 harde kapsler

112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes. Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivastigmin HEXAL 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ALU/PVC-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 3 mg harde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE FOR ALU/PVC-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 4,5 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler

56 harde kapsler

112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes. Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ALU/PVC-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ALU/PVS-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 6 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 6 mg rivastigmin (som hydrogentartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler

56 harde kapsler

112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes. Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivastigmin HEXAL 6 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ALU/PVC-BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 6 mg harde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

ESKE FOR GLASSFLASKE
ETIKETT FOR GLASSFLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml mikstur, oppløsning

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 2 mg rivastigmin (som hydrogentartrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 ml mikstur, oppløsning

120 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter anbrudd: 1 måned

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevares stående.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Bare for kartongeske:
Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Bare for kartongeske:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Bare for kartongeske:

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg harde kapsler
Rivastigmin HEXAL 3 mg harde kapsler
Rivastigmin HEXAL 4,5 mg harde kapsler
Rivastigmin HEXAL 6 mg harde kapsler
rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivastigmin HEXAL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivastigmin HEXAL
3. Hvordan du bruker Rivastigmin HEXAL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivastigmin HEXAL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rivastigmin HEXAL er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Rivastigmin HEXAL er rivastigmin

Rivastigmin HEXAL tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere. Hos pasienter med Alzheimers demens eller demens grunnet Parkinsons sykdom dør enkelte nerveceller i hjernen pga. lave nivåer av neurotransmitteren acetylcholin (et stoff som muliggjør nervecellekommunikasjon). Rivastigmin blokkerer enzymene som bryter ned acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Når disse enzymene blokkeres, sørger rivastigmin HEXAL for at acetylcholin nivåene økes i hjernen, og bidrar på den måten til å redusere symptomer for Alzheimers sykdom og demens knyttet til Parkinsons sykdom.

Rivastigmine HEXAL brukes til behandling av voksne pasienter med mild til moderat Alzheimers demens, en progressiv hjernesykdom som gradvis påvirker hukommelse, intellektuelle evner og atferd. Kapslene og miksturen kan også brukes til behandling av demens hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Rivastigmin HEXAL

Bruk ikke Rivastigmin HEXAL

- hvis du er allergisk overfor rivastigmin (virkestoffet i Rivastigmin HEXAL) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du tidligere har hatt en hudreaksjon ved bruk av rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og ikke bruk Rivastigmin HEXAL.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Rivastigmin HEXAL

- dersom du har, eller har hatt, en hjertetilstand slik som uregelmessig eller langsam hjerterytme,

QTc-forlengelse, familiehistorikk med QTc-forlengelse, torsade de pointes, eller har lavt blodnivå av kalium eller magnesium.

- dersom du har, eller har hatt, aktivt magesår
- dersom du har, eller har hatt, vannlatingsbesvær
- dersom du har, eller har hatt, krampeanfall
- dersom du har, eller har hatt, astma eller alvorlig luftveissykdom
- dersom du har, eller har hatt, nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har, eller har hatt, nedsatt leverfunksjon
- dersom du lider av skjelving
- dersom du har lav kroppsvekt.
- dersom du har reaksjoner i mage-tarmsystemet som sykdomsfølelse (kvalme), brekninger (oppkast) og diare. Ved vedvarende brekninger og diare kan du bli dehydrert (for stort væsketap).

Dersom noe av dette gjelder for deg kan det hende at legen din vil følge deg opp mer nøye mens du bruker dette legemidlet.

Dersom du ikke har tatt Rivastigmin HEXAL på mer enn tre dager, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Barn og ungdom

Det finnes ingen relevant bruk av Rivastigmin HEXAL i den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers sykdom.

Andre legemidler og Rivastigmin HEXAL

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rivastigmin HEXAL bør ikke gis samtidig med andre legemidler med lignende effekt som Rivastigmin HEXAL. Rivastigmin HEXAL kan reagere med antikolinergika (legemidler som brukes til å lindre magekramper eller –spasmer, behandle Parkinsons sykdom eller forhindre reisesyke).

Rivastigmin HEXAL skal ikke gis samtidig som metoklopramid (et legemiddel som brukes til å lindre eller forhindre kvalme og oppkast). Hvis de to legemidlene tas samtidig, kan det forårsake problemer som stive lemmer og skjelvende hender.

Dersom du må opereres mens du bruker Rivastigmin HEXAL, må du si fra til legen din før du får bedøvelsesmidler siden Rivastigmin HEXAL kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som gis under bedøvelse.

Utvis forsiktighet når Rivastigmin HEXAL tas sammen med betablokkere (legemidler som atenolol som brukes til å behandle hypertensjon, angina og andre hjertetilstander). Hvis de to legemidlene tas samtidig, kan det forårsake problemer som langsommere hjerterefrekvens (bradykardi) som fører til besvimelse eller bevissthetstap.

Vær forsiktig når Rivastigmin HEXAL tas sammen med andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen eller det elektriske systemet i hjertet (QT-forlengelse).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid, må fordeler med å bruke Rivastigmin HEXAL vurderes opp mot mulige bivirkninger for det ufødte barnet. Rivastigmin HEXAL bør ikke brukes under graviditet, unntatt i tilfeller hvor det er absolutt nødvendig.

Du bør ikke amme under behandling med Rivastigmin HEXAL

Kjøring og bruk av maskiner

Legen vil fortelle deg om sykdommen din gjør at du trygt kan kjøre bil og bruke maskiner. Rivastigmin HEXAL kan gi svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Hvis du føler deg svimmel eller søvnig, bør du ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre noen oppgaver som krever din oppmerksomhet.

3. Hvordan du bruker Rivastigmin HEXAL

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som lege har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Rivastigmin HEXAL du skal ha.

- Behandlingen starter vanligvis med en lav dose.
- Legen din vil gradvis øke dosen avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den høyeste dosen som bør gis er 6 mg to ganger daglig.

Legen din vil jevnlig vurdere om legemidlet er effektivt for deg. Legen din vil også følge med på vekten din mens du bruker dette legemidlet.

Dersom du ikke har tatt Rivastigmin HEXAL på mer enn tre dager skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Ta dette legemidlet

- Fortell omsorgspersonen din at du bruker Rivastigmin HEXAL.
- For å få nytte av legemidlet, må du ta det hver dag.
- Ta Rivastigmin HEXAL to ganger daglig, om morgenen og om kvelden, sammen med mat.
- Kapslene skal svelges hele med drikke.
- Kapslene må ikke åpnes eller knuses.

Dersom du tar for mye av Rivastigmin HEXAL

Snakk med legen din hvis du ved et uhell har fått i deg mer Rivastigmin HEXAL enn du skal. Det kan hende du trenger medisinsk behandling. Enkelte personer som ved et uhell har tatt for mye Rivastigmin HEXAL har opplevd kvalme, brekninger, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Langsom hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Rivastigmin HEXAL

Hvis du kommer på at du har glemt å ta dosen din med Rivastigmin HEXAL, skal du vente og ta den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller når dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis, trolig fordi kroppen din blir vant til legemidlet.

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Nedsatt appetitt
- Mageproblemer slik som kvalme eller brekninger, diaré

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Svette
- Hodepine
- Halsbrann
- Vekttap
- Magesmerte
- Agitasjon
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving eller følelse av forvirring
- Nedsatt appetitt
- Mareritt
- Søvnighet

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- Depresjon
- Søvnvansker
- Besvimelser eller fallulykker
- Endringer i leverfunksjon

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer)

- Brystsmerter
- Utslett, kløe
- Krampeanfall
- Magesår eller sår på tarmen

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Høyt blodtrykk
- Urinveisinfeksjon
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Problemer med hjerterytmen slik som rask eller langsom hjerterytme
- Blødning i tarmen – vises som blod i avføringen eller i forbindelse med brekninger
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer inkluderer kraftige smerter øverst i magen, ofte med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Kraftige brekninger som kan medføre skader i spiserøret (øsofagus)
- Dehydrering (for stort væsketap)
- Leverforstyrrelser (gul hud, gulfarging av det hvite i øyet, unormal mørk urin eller uforklarlig kvalme, brekninger, tretthet og nedsatt appetitt)
- Aggresjon, følelse av rastløshet
- Uregelmessig hjerterytme
- Pisa-syndrom (en tilstand som involverer ufrivillig muskelkontraksjon med unormal bøyning av kroppen og hodet til den ene siden)

Pasienter med demens og Parkinsons sykdom

Disse pasientene får noen bivirkninger oftere. De får også noen andre bivirkninger:

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 personer)

- Skjelving
- Besvimelser
- Fallulykker

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Rastløshet
- Langsom og rask hjerterytme
- Vanskeligheter med å sove
- For mye spytt og dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerte bevegelser
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser og muskelsvakhet
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Depresjon
- Høyt blodtrykk

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- Uregelmessig hjerterytme og dårlig kontroll på bevegelser
- Lavt blodtrykk

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Pisa-syndrom (en tilstand som involverer ufrivillig muskelkontraksjon med unormal bøyning av kroppen og hodet til den ene siden)
- Hudutslett

Andre bivirkninger som er sett med depotplaster og som kan oppstå med harde kapsler:

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- Feber
- Alvorlig forvirring
- Urininkontinens (klarer ikke å holde på urinen)

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (høyt aktivitetsnivå, rastløshet)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner der plasteret ble brukt, som blemmer eller hudbetennelse)

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, da du kan ha behov for medisinsk hjelp.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivastigmin HEXAL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, flaskeetiketten og esken etter “Utløpsdato”/“EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte

miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivastigmin HEXAL

- Virkestoff er rivastigmin.
- Hjelpesoffer er hypromellose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, vannfri kolloidal silika, gelatin, gult jernoksid, rødt jernoksid, titandioksid og skjellakk.

Hver Rivastigmin HEXAL 1,5 mg kapsel inneholder 1,5 mg rivastigmin.

Hver Rivastigmin HEXAL 3 mg kapsel inneholder 3 mg rivastigmin.

Hver Rivastigmin HEXAL 4,5 mg kapsel inneholder 4,5 mg rivastigmin.

Hver Rivastigmin HEXAL 6 mg kapsel inneholder 6 mg rivastigmin.

Hvordan Rivastigmin HEXAL ser ut og innholdet i pakningen

- Rivastigmin HEXAL 1,5 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en gul topp og en gul bunn. Bunken er merket "RIV 1,5 mg" med rød trykkfarge.
- Rivastigmin HEXAL 3 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en oransje topp og en oransje bunn. Bunken er merket "RIV 3 mg" med rød trykkfarge.
- Rivastigmin HEXAL 4,5 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en rød topp og en rød bunn. Bunken er merket "RIV 4,5 mg" med hvit trykkfarge.
- Rivastigmin HEXAL 6 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en rød topp og en oransje bunn. Bunken er merket "RIV 6 mg" med rød trykkfarge.

De er pakket i blisterbrett tilgjengelig i tre ulike pakningsstørrelser (28, 56 eller 112 kapsler), men alle pakningsstørrelsene trenger ikke være markedsført i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark

Sandoz A/S
Tlf.: + 45 63 95 10 00

Deutschland

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

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

Ireland**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: + 32 2 722 97 97

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

Sandoz A/S

Tlf: + 45 63 95 10 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077
Email: patient.safety.ireland@sandoz.net

Ísland

Sandoz A/S

Simi: + 45 63 95 10 00

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 812 806 96

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

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

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Tel: + 370 5 2636037

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige

Sandoz A/S

Tel: + 45 63 95 10 00

Hrvatska

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til <https://legemiddelverket.no>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml mikstur, oppløsning rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivastigmin HEXAL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivastigmin HEXAL
3. Hvordan du bruker Rivastigmin HEXAL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivastigmin HEXAL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rivastigmin HEXAL er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Rivastigmin HEXAL er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere.

Hos pasienter med Alzheimers demens eller demens grunnet Parkinsons sykdom dør enkelte nerveceller i hjernen pga. lave nivåer av neurotransmitteren acetylcholin (et stoff som muliggjør nervecellekommunikasjon). Rivastigmin blokkerer enzymene som bryter ned acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Når disse enzymene blokkeres, sørger rivastigmin HEXAL for at acetylcholin-nivåene økes i hjernen, og bidrar på den måten til å redusere symptomer for Alzheimers sykdom og demens knyttet til Parkinsons sykdom.

Rivastigmine HEXAL brukes til behandling av voksne pasienter med mild til moderat Alzheimers demens, en progressiv hjernesykdom som gradvis påvirker hukommelse, intellektuelle evner og atferd. Kapslene og miksturen kan også brukes til behandling av demens hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Rivastigmin HEXAL

Bruk ikke Rivastigmin HEXAL

- hvis du er allergisk overfor rivastigmin (virkestoffet i Rivastigmin HEXAL) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du tidligere har hatt en hudreaksjon ved bruk av rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og ikke bruk Rivastigmin HEXAL.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rivastigmin HEXAL

- dersom du har, eller har hatt, en hjertetilstand slik som uregelmessig eller langsom hjerterytme, QTc-forlengelse, familiehistorikk med QTc-forlengelse, torsade de pointes, eller har lavt blodnivå av kalium eller magnesium.
- dersom du har, eller har hatt, aktivt magesår
- dersom du har, eller har hatt, vannlatingsbesvær
- dersom du har, eller har hatt, krampeanfall
- dersom du har, eller har hatt, astma eller alvorlig luftveissykdom
- dersom du har, eller har hatt, nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har, eller har hatt, nedsatt leverfunksjon
- dersom du lider av skjelving
- dersom du har lav kroppsvekt.
- dersom du har reaksjoner i mage-tarmsystemet som sykdomsfølelse (kvalme), brekninger (oppkast) og diare. Ved vedvarende brekninger og diare kan du bli dehydrert (for stort væsketap).

Dersom noe av dette gjelder for deg kan det hende at legen din vil følge deg opp mer nøye mens du bruker dette legemidlet.

Hvis du ikke har tatt Rivastigmin HEXAL på mer enn tre dager, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Rivastigmin HEXAL i den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers sykdom.

Andre legemidler og Rivastigmin HEXAL

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rivastigmin HEXAL bør ikke gis samtidig med andre legemidler med lignende effekt som Rivastigmin HEXAL. Rivastigmin HEXAL kan reagere med antikolinergika (legemidler som brukes til å lindre magekramper eller –spasmer, behandle Parkinsons sykdom eller forhindre reisesyke).

Rivastigmin Hexal skal ikke gis samtidig som metoklopramid (et legemiddel som brukes til å lindre eller forhindre kvalme og oppkast). Hvis de to legemidlene tas samtidig, kan det forårsake problemer som stive lemmer og skjelvende hender.

Dersom du må opereres mens du bruker Rivastigmin HEXAL, må du si fra til legen din før du får bedøvelsesmidler siden Rivastigmin HEXAL kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som gis under bedøvelse.

Utvis forsiktighet når Rivastigmin HEXAL tas sammen med betablokkere (legemidler som atenolol som brukes til å behandle hypertensjon, angina og andre hjertetilstander). Hvis de to legemidlene tas samtidig, kan det forårsake problemer som langsommere hjerterefrekvens (bradykardi) som fører til besvimelse eller bevissthetstap.

Vær forsiktig når Rivastigmin HEXAL tas sammen med andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen eller det elektriske systemet i hjertet (QT-forlengelse).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid, må fordeler med å bruke Rivastigmin HEXAL vurderes opp mot mulige bivirkninger for det ufødte barnet. Rivastigmin HEXAL bør ikke brukes under graviditet, unntatt i

tilfeller hvor det er absolutt nødvendig.

Du bør ikke amme under behandling med Rivastigmin HEXAL.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen vil fortelle deg om sykdommen din gjør at du trygt kan kjøre bil og bruke maskiner.

Rivastigmin HEXAL kan gi svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Hvis du føler deg svimmel eller søvnig, bør du ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre noen oppgaver som krever din oppmerksomhet.

Rivastigmin HEXAL inneholder benzoatsalt og natrium

Dette legemidlet inneholder 1 mg natriumbenzoat i hver ml mikstur, oppløsning.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml mikstur, oppløsning, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Rivastigmin HEXAL

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som lege har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Rivastigmin HEXAL du skal ha.

- Behandlingen starter vanligvis med en lav dose.
- Legen din vil gradvis øke dosen avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den høyeste dosen som bør gis er 6 mg (tilsvarer 3 ml) to ganger daglig.

Legen din vil jevnlig vurdere om legemidlet er effektivt for deg. Legen din vil også følge med på vekten din mens du bruker dette legemidlet.

Dersom du ikke har tatt Rivastigmin HEXAL mer enn tre dager skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Ta dette legemidlet

- Fortell omsorgspersonen din at du bruker Rivastigmin HEXAL.
- For å få nytte av legemidlet, må du ta det hver dag.
- Ta Rivastigmin HEXAL to ganger daglig, om morgenen og om kvelden, sammen med mat.

Hvordan du bruker dette legemidlet



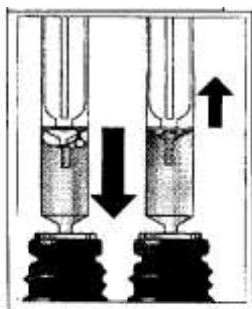
1. Klargjøre flasken og sprøyten
- Ta sprøyten ut av beskyttelseshylsen.
- Trykk korken med barnesikring ned og vri rundt for å åpne flasken.



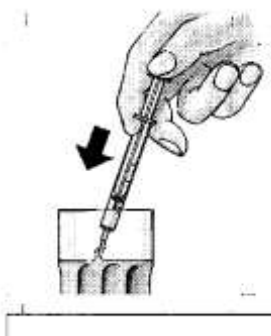
2. Festing av sprøyten til flasken
 - Sett sprøytespissen ned i hullet i den hvite proppen.



3. Fyll sprøyten
 - Trekk stempelet oppover inntil det når riktig merke for dosen som legen din har forskrevet.



4. Fjern bobler
 - Press ned og trekk opp stempelet noen få ganger for å unngå eventuelle store bobler.
 - Noen få ørsmå bobler er uten betydning og vil ikke på noen måte påvirke dosen din.
 - Sjekk at dosen fremdeles er riktig.
 - Fjern deretter sprøyten fra flasken.



5. Ta medisinen din
 - Svelg medisinen din direkte fra sprøyten.
 - Du kan også blande medisinen din med vann i et lite glass. Rør rundt og drikk hele blandingen.



6. Etter bruk av sprøyten
 - Tørk av yttersiden av sprøyten med et rent papir.
 - Legg deretter sprøyten tilbake i beskyttelseshetten sin.
 - Sett den barnesikre korken tilbake på flasken for å lukke den.

Dersom du tar for mye av Rivastigmin HEXAL

Snakk med legen din hvis du ved et uhell har fått i deg mer Rivastigmin HEXAL enn du skal. Det kan hende du trenger medisinsk behandling. Enkelte personer som ved et uhell har tatt for mye Rivastigmin HEXAL har opplevd kvalme, brekninger, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Langsom hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Rivastigmin HEXAL

Hvis du kommer på at du har glemt å ta dosen din med Rivastigmin HEXAL, skal du vente og ta den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller når dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis, trolig fordi kroppen din blir vant til legemidlet.

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Nedsatt appetitt
- Mageproblemer slik som kvalme eller brekninger, diaré

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Svette
- Hodepine
- Halsbrann
- Vekttap
- Magesmerte
- Agitasjon
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving eller følelse av forvirring
- Nedsatt appetitt
- Mareritt
- Søvnighet

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- Depresjon
- Søvnvansker
- Besvimelser eller fallulykker
- Endringer i leverfunksjon

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer)

- Brystsmerter
- Utslett, kløe
- Krampeanfallet
- Magesår eller sår på tarmen

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Høyt blodtrykk
- Urinveisinfeksjon
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Problemer med hjerterytmen slik som rask eller langsom hjerterytme
- Blødning i tarmen – vises som blod i avføringen eller i forbindelse med brekninger
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer inkluderer kraftige smerter øverst i magen, ofte med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Kraftige brekninger som kan medføre skader i spiserøret (øsofagus)
- Dehydrering (for stort væsketap)
- Leverforstyrrelser (gul hud, gulfarging av det hvite i øyet, unormal mørk urin eller uforklarlig kvalme, brekninger, tretthet og nedsatt appetitt)
- Aggresjon, følelse av rastløshet
- Uregelmessig hjerterytme
- Pisa-syndrom (en tilstand som involverer ufrivillig muskelkontraksjon med unormal bøyning av kroppen og hodet til den ene siden)

Pasienter med demens og Parkinsons sykdom

Disse pasientene får noen bivirkninger oftere. De får også noen andre bivirkninger:

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 personer)

- Skjelving
- Besvimelser
- Fallulykker

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Rastløshet
- Langsom og rask hjerterytme
- Vanskeligheter med å sove
- For mye spytt og dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerte bevegelser
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser og muskelsvakhet
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Depresjon
- Høyt blodtrykk

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- Uregelmessig hjerterytme og dårlig kontroll på bevegelser
- Lavt blodtrykk

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Pisa-syndrom (en tilstand som involverer ufrivillig muskelkontraksjon med unormal bøyning av kroppen og hodet til den ene siden)
- Hudutslett

Andre bivirkninger som er sett med depotplaster og som kan oppstå med mikstur oppløsning:

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- Feber
- Alvorlig forvirring
- Urininkontinens (klarer ikke å holde på urinen)

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (høyt aktivitetsnivå, rastløshet)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner der plasteret ble brukt, som blemmer eller hudbetennelse)

Kontakt legen din dersom du får noen av disse bivirkningene, da du kan ha behov for medisinsk hjelp.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivastigmin HEXAL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Rivastigmine HEXAL etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten og esken etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Skal oppbevares stående.

Rivastigmin HEXAL mikstur, oppløsning skal anvendes innen 1 måned etter at flasken er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivastigmin HEXAL

- Virkestoff er rivastigmin. En ml inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin base 2 mg.
- Hjelpesoffer er natriumbenzoat, sitronsyre, natriumsitrat, kinolingult (E104) og rensset vann. Se avsnitt 2 «Rivastigmine Hexal inneholder benzoatsalt og natrium».

Hvordan Rivastigmin HEXAL ser ut og innholdet i pakningen

Rivastigmin HEXAL mikstur leveres som 50 ml eller 120 ml klar, gul oppløsning (2 mg/ml base) i en amber glassflaske med kork med barnesikring og fôring av skumgummi. Flasken inneholder et rør som sitter fast i en selvregulerende propp. Miksturen er pakket sammen med en oral doseringssprøyte i et plastrør.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: + 32 2 722 97 97

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Tlf.: + 45 63 95 10 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 63 95 10 00

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

Österreich

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

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C

Tηλ: +30 216 600 5000

PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

España

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

France

Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077
Email: patient.safety.ireland@sandoz.net

Slovenija

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

Ísland

Sandoz A/S
Simi: + 45 63 95 10 00

Slovenská republika

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

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: + 39 02 812 806 96

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 63 95 10 00

Latvija

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

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til <https://legemiddelverket.no>.