

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Medicinal product no longer authorised

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin 1,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Hvit topp merket med "R" og hvit bunn merket med "1,5".

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 relatert til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan overvåke pasientens legemiddelinntak, er tilgjengelig.

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. Påfølgende 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 kan vurderes etter minimum to ukers behandling på hvert enkelt dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller appetittløshet), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvinger) hos pasienter med demens relatert 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 det foreligger en terapeutisk nytteeffekt for pasienten . Den kliniske nytteeffekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom demenssymptomene ikke er endret i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger foreligger en terapeutisk nytteeffekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. Høyere behandlingseffekt er imidlertid observert hos Parkinsons-pasienter med moderat demens. Høyere effekt er også observert hos Parkinsons-pasienter med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Behandlingseffekt er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

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

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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt (se pkt 4.4).

Barn

Rivastigmin er ikke anbefalt for bruk hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre karbamatderivativer eller ett eller flere av hjelpestoffene,

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvninger, hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom) er observert kort tid etter en doseøkning. Disse kan lindres 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 oppstår oftere 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 assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Dette ser ut til å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Rivastigmin må brukes med forsiktighet av pasienter med syk sinus-syndrom eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller 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 demens relatert til Parkinsons sykdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv svekkelse) er ikke undersøkt. Derfor er bruk hos disse pasientgruppene ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og økt hyppighet eller intensitet av skjelvingene, er observert hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. seponering på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin mot 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). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Rivastigmine Teva 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

Siden rivastigmin er en kolinesterasehemmer, kan det forsterke effekten av muskelrelaxerende preparater av succinylkolin-type under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestesi. Dosejusteringer eller midlertidig stans i behandlingen kan vurderes hvis nødvendig.

På bakgrunn av rivastigmins farmakodynamiske egenskaper kan det interferere med antikolinerge preparaters aktivitet og bør ikke gis samtidig med andre kolinomimetika.

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

På bakgrunn av rivastigmins metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske legemiddelinteraksjoner vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterase-medierte metabolismen av andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

For rivastigmin foreligger ingen kliniske data fra bruk under graviditet. Det er ikke observert effekt på fertilitet eller fosterutvikling hos rotter og kaniner, unntatt ved maternotoksiske doser. Det er observert en forlenget drektighetsperiode hos rotter i peri- og postnatale studier. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, såfremt det ikke er strengt nødvendig.

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

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 doseøkning. Som en konsekvens av dette har rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Når demente pasienter bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller bruke maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og brekninger (23 %), særlig ved dosetitrering. Kliniske studier viser at kvinner er mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn..

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som er behandlet med rivastigmin.

Bivirkningene i Tabell 1 er listet opp i henhold til MedDRA organklasser og frekvens kategori. Frekvens kategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: 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).

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlig	Anoreksi
Ikke kjent	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Agitasjon
Vanlige	Forvirring
Vanlige	Angst
Mindre vanlige	Søvnløshet (insomni)
Mindre vanlige	Depresjon
Svært sjeldne	Hallusinasjoner
Ikke kjent	Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Tremor

Mindre vanlige	Synkope
Sjeldne	Krampeanfall
Svært sjeldne	Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Angina pectoris
Svært sjeldne	Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulær blokk, atrieflimmer og takykardi)
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Brekninger
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjeldne	Magesår og duodenalsår
Svært sjeldne	Gastrointestinal blødning
Svært sjeldne	Pankreatitt
Ikke kjent	Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Økte leverenzymmer
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sjeldne	Utslett
Ikke kjent	Pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Fall
Undersøkelser	
Vanlige	Vekttap

Tabell 2 viser bivirkninger som forekom under behandling med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Anoreksi
Vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Søvnløshet (insomni)
Vanlige	Angst
Vanlige	Rastløshet
Ikke kjent	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Tremor
Vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Søvnløshet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Forverring av Parkinsons sykdom
Vanlige	Bradykinesi
Vanlige	Dyskinesi
Mindre vanlige	Dystoni
Hjertesykdommer	
Vanlige	Bradykardi
Mindre vanlige	Atrieflimmer
Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Brekninger
Vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Vanlige	Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Muskelstivhet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Unormal gange

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter fra den spesifikke 24-uker lange kliniske studien med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom, som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens relatert 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

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av utilsiktet overdosering har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin. I de tilfeller symptomer har forekommet omfattet disse kvalme, brekninger og diaré, hypertensjon eller hallusinasjoner. På grunn av den kjente vagotoniske effekten av kolinesterasehemmere på hjerterytmen, kan bradykardi og/eller synkope inntreffe. I ett tilfelle var inntaket 46 mg, men ved tradisjonell behandling ble pasienten helt frisk innen 24 timer.

Behandling

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med alvorlig kvalme og brekninger 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: Antikolinesteraser, ATC-kode: N06D A03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å hemme nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens forbundet 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 acetylkolinesterase (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 var lik med hemmingen av AChE aktiviteten hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom, som ble behandlet med rivastigmin.

Kliniske studier av Alzheimers sykdom

Effekten 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 (et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (en omfattende totalvurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, stelle seg selv, husarbeid som f.eks. å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene, samt engasjement 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 for pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26-uker lange multisenterstudier utført med 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 minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller minst 10 % forbedring av PDS.

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

Tabell 4

	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
Responsmål	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 av demens relatert til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens relatert til Parkinsons sykdom er vist i en 24-uker lang multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24-uker lange, åpne ekstensjonsfasen. 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 totalskalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens relatert 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 baselinje ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	2,88 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF-populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	3,54 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje 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, viser resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens relatert til Parkinsons sykdom, sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens relatert 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av preparatets interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet ut ifra doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % $\pm$ 13 %. Administrasjon av rivastigmin sammen med mat forsinket absorpsjonen ($t_{\max}$) med 90 min., $C_{\max}$ 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.

Metabolisme

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 acetylcholinesterase minimalt (<10 %). *In vitro*-forsøk og 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.

Utskillelse

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ^{14}C -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.

Eldre pasienter

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

$C_{\max}$ 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.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

$C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetstudier med rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormalt 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 standardutvalg av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration"-test med humane perifere lymfocytter ved en dose på 10^4 ganger den maksimale klinisk relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier med 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 går over i placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier med drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på at rivastigmin kan være teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Kolloidalt silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Titandioksid (E171)
Gelatin
Blekk til merking – Black S-1-17822/S-1-17823:
Skjellakk glans-45 %
Sort jernoksid
Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- HDPE tablettboks med polypropylenlokk og innerforsegling av induksjonstypen: 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i gjennomsiktig PVC/Alu gjennomtrykksblister
- 50 x 1 kapsler i PVC/Alu perforert gjennomtrykksblister (enhetsdose).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/001/NO
EU/1/09/513/002/NO
EU/1/09/513/003/NO
EU/1/09/513/004/NO
EU/1/09/513/005/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin 3 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Kjøttfarget topp merket med "R" og kjøttfarget bunn merket med "3".

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 relatert til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan overvåke pasientens legemiddelinntak, er tilgjengelig.

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. Påfølgende 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 kan vurderes etter minimum to ukers behandling på hvert enkelt dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller appetittløshet), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvinger) hos pasienter med demens relatert 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 det foreligger en terapeutisk nytteeffekt for pasienten . Den kliniske nytteeffekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom demenssymptomene ikke er endret i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger foreligger en terapeutisk nytteeffekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. Høyere behandlingseffekt er imidlertid observert hos Parkinsons-pasienter med moderat demens. Høyere effekt er også observert hos Parkinsons-pasienter med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Behandlingseffekt er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

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

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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt (se pkt 4.4).

Barn

Rivastigmin er ikke anbefalt for bruk hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre karbamatderivativer eller ett eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvinger, hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom) er observert kort tid etter en doseøkning. Disse kan lindres 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 oppstår oftere 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 assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Dette ser ut til å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Rivastigmin må brukes med forsiktighet av pasienter med syk sinus-syndrom eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller 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 demens relatert til Parkinsons sykdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv svekkelse) er ikke undersøkt. Derfor er bruk hos disse pasientgruppene ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og økt hyppighet eller intensitet av skjelvingene, er observert hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. seponering på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin mot 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). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Rivastigmine Teva 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

Siden rivastigmin er en kolinesterasehemmer, kan det forsterke effekten av muskelrelakserende preparater av succinylkolin-type under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestesi. Dosejusteringer eller midlertidig stans i behandlingen kan vurderes hvis nødvendig.

På bakgrunn av rivastigmins farmakodynamiske egenskaper kan det interferere med antikolinerge preparaters aktivitet og bør ikke gis samtidig med andre kolinomimetika.

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

På bakgrunn av rivastigmins metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske legemiddelinteraksjoner vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterase-medierte metabolismen av andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

For rivastigmin foreligger ingen kliniske data fra bruk under graviditet. Det er ikke observert effekt på fertilitet eller fosterutvikling hos rotter og kaniner, unntatt ved maternotoksiske doser. Det er observert en forlenget drektighetsperiode hos rotter i peri- og postnatale studier. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, såfremt det ikke er strengt nødvendig.

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

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 doseøkning. Som en konsekvens av dette har rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Når demente pasienter bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller bruke maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og brekninger (23 %), særlig ved dosetitrering. Kliniske studier viser at kvinner er mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn..

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som er behandlet med rivastigmin.

Bivirkningene i Tabell 1 er listet opp i henhold til MedDRA organklasser og frekvens kategori. Frekvens kategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: 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).

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlig	Anoreksi
Ikke kjent	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Agitasjon
Vanlige	Forvirring
Vanlige	Angst
Mindre vanlige	Søvnløshet (insomni)
Mindre vanlige	Depresjon
Svært sjeldne	Hallusinasjoner
Ikke kjent	Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Tremor

Mindre vanlige	Synkope
Sjeldne	Krampeanfall
Svært sjeldne	Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Angina pectoris
Svært sjeldne	Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulær blokk, atrieflimmer og takykardi)
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Brekninger
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjeldne	Magesår og duodenalsår
Svært sjeldne	Gastrointestinal blødning
Svært sjeldne	Pankreatitt
Ikke kjent	Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Økte leverenzymmer
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sjeldne	Utslett
Ikke kjent	Pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Fall
Undersøkelser	
Vanlige	Vekttap

Tabell 2 viser bivirkninger som forekom under behandling med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Anoreksi
Vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Søvnløshet (insomni)
Vanlige	Angst
Vanlige	Rastløshet
Ikke kjent	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Tremor
Vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Søvnhighet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Forverring av Parkinsons sykdom
Vanlige	Bradykinesi
Vanlige	Dyskinesi
Mindre vanlige	Dystoni
Hjertesykdommer	
Vanlige	Bradykardi
Mindre vanlige	Atrieflimmer
Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Brekninger
Vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Vanlige	Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Muskelstivhet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Unormal gange

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter fra den spesifikke 24-uker lange kliniske studien med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom, som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens relatert 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

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av utilsiktet overdosering har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin. I de tilfeller symptomer har forekommet omfattet disse kvalme, brekninger og diaré, hypertensjon eller hallusinasjoner. På grunn av den kjente vagotoniske effekten av kolinesterasehemmere på hjerterytmen, kan bradykardi og/eller synkope inntreffe. I ett tilfelle var inntaket 46 mg, men ved tradisjonell behandling ble pasienten helt frisk innen 24 timer.

Behandling

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med alvorlig kvalme og brekninger 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: Antikolinesteraser, ATC-kode: N06D A03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å hemme nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens forbundet 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 acetylkolinesterase (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 var lik med hemmingen av AChE aktiviteten hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom, som ble behandlet med rivastigmin.

Kliniske studier av Alzheimers sykdom

Effekten 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 (et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (en omfattende totalvurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, stelle seg selv, husarbeid som f.eks. å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene, samt engasjement 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 for pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26-uker lange multisenterstudier utført med 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 minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller minst 10 % forbedring av PDS.

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

Tabell 4

	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
Responsmål	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 av demens relatert til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens relatert til Parkinsons sykdom er vist i en 24-uker lang multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24-uker lange, åpne ekstensjonsfasen. 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 totalskalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens relatert 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 baselinje ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	2,88 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	3,54 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje 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, viser resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens relatert til Parkinsons sykdom, sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens relatert 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av preparatets interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet ut ifra doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % $\pm$ 13 %. Administrasjon av rivastigmin sammen med mat forsinket absorpsjonen ($t_{\max}$) med 90 min., $C_{\max}$ 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.

Metabolisme

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 acetylcholinesterase minimalt (<10 %). *In vitro*-forsøk og 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.

Utskillelse

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ^{14}C -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.

Eldre pasienter

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

$C_{\max}$ 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.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

$C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetstudier med rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormalt 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 standardutvalg av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration"-test med humane perifere lymfocytter ved en dose på 10^4 ganger den maksimale klinisk relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier med 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 går over i placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier med drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på at rivastigmin kan være teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Kolloidalt silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Kapselskallet:

Rød jernoksid (E172)
Gul jernoksid (E172)
Titandioksid (E 171)
Gelatin
Blekk til merking – Black S-1-17822/S-1-17823
Skjellakk glans-45 %
Sort jernoksid

Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- HDPE tablettboks med polypropylenlokk og innerforsegling av induksjonstypen, 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i gjennomsiktig PVC/Alu gjennomtrykksblister
- 50 x 1 kapsler i PVC/Alu perforert gjennomtrykksblister (enhetsdose).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/006/NO
EU/1/09/513/007/NO
EU/1/09/513/008/NO
EU/1/09/513/009/NO
EU/1/09/513/010/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin 4,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Oransjefarget topp merket med "R" og oransjefarget bunn merket med "4,5".

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 relatert til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan overvåke pasientens legemiddelinntak, er tilgjengelig.

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. Påfølgende 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 kan vurderes etter minimum to ukers behandling på hvert enkelt dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller appetittløshet), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvinger) hos pasienter med demens relatert 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 det foreligger en terapeutisk nytteeffekt for pasienten . Den kliniske nytteeffekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom demenssymptomene ikke er endret i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger foreligger en terapeutisk nytteeffekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. Høyere behandlingseffekt er imidlertid observert hos Parkinsons-pasienter med moderat demens. Høyere effekt er også observert hos Parkinsons-pasienter med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Behandlingseffekt er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

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

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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt (se pkt 4.4).

Barn

Rivastigmin er ikke anbefalt for bruk hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre karbamatderivativer eller ett eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvinger, hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom) er observert kort tid etter en doseøkning. Disse kan lindres 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 oppstår oftere 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 assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Dette ser ut til å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Rivastigmin må brukes med forsiktighet av pasienter med syk sinus-syndrom eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller 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 demens relatert til Parkinsons sykdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv svekkelse) er ikke undersøkt. Derfor er bruk hos disse pasientgruppene ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og økt hyppighet eller intensitet av skjelvingene, er observert hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. seponering på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin mot 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). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Rivastigmine Teva 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

Siden rivastigmin er en kolinesterasehemmer, kan det forsterke effekten av muskelrelaxerende preparater av succinylkolin-type under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestesi. Dosejusteringer eller midlertidig stans i behandlingen kan vurderes hvis nødvendig.

På bakgrunn av rivastigmins farmakodynamiske egenskaper kan det interferere med antikolinerge preparaters aktivitet og bør ikke gis samtidig med andre kolinomimetika.

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

På bakgrunn av rivastigmins metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske legemiddelinteraksjoner vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterase-medierte metabolismen av andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

For rivastigmin foreligger ingen kliniske data fra bruk under graviditet. Det er ikke observert effekt på fertilitet eller fosterutvikling hos rotter og kaniner, unntatt ved maternotoksiske doser. Det er observert en forlenget drektighetsperiode hos rotter i peri- og postnatale studier. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, såfremt det ikke er strengt nødvendig.

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

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 doseøkning. Som en konsekvens av dette har rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Når demente pasienter bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller bruke maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og brekninger (23 %), særlig ved dosetitrering. Kliniske studier viser at kvinner er mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn..

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som er behandlet med rivastigmin.

Bivirkningene i Tabell 1 er listet opp i henhold til MedDRA organklasser og frekvens kategori. Frekvens kategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: 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).

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlig	Anoreksi
Ikke kjent	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Agitasjon
Vanlige	Forvirring
Vanlige	Angst
Mindre vanlige	Søvnløshet (insomni)
Mindre vanlige	Depresjon
Svært sjeldne	Hallusinasjoner
Ikke kjent	Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Tremor

Mindre vanlige	Synkope
Sjeldne	Krampeanfall
Svært sjeldne	Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Angina pectoris
Svært sjeldne	Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulær blokk, atrieflimmer og takykardi)
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Brekninger
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjeldne	Magesår og duodenalsår
Svært sjeldne	Gastrointestinal blødning
Svært sjeldne	Pankreatitt
Ikke kjent	Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Økte leverenzymmer
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sjeldne	Utslett
Ikke kjent	Pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Fall
Undersøkelser	
Vanlige	Vekttap

Tabell 2 viser bivirkninger som forekom under behandling med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Anoreksi
Vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Søvnløshet (insomni)
Vanlige	Angst
Vanlige	Rastløshet
Ikke kjent	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Tremor
Vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Forverring av Parkinsons sykdom
Vanlige	Bradykinesi
Vanlige	Dyskinesi
Mindre vanlige	Dystoni
Hjertesykdommer	
Vanlige	Bradykardi
Mindre vanlige	Atrieflimmer
Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Brekninger
Vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Vanlige	Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Muskelstivhet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Unormal gange

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter fra den spesifikke 24-uker lange kliniske studien med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom, som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens relatert 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

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av utilsiktet overdosering har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin. I de tilfeller symptomer har forekommet omfattet disse kvalme, brekninger og diaré, hypertensjon eller hallusinasjoner. På grunn av den kjente vagotoniske effekten av kolinesterasehemmere på hjerterytmen, kan bradykardi og/eller synkope inntreffe. I ett tilfelle var inntaket 46 mg, men ved tradisjonell behandling ble pasienten helt frisk innen 24 timer.

Behandling

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med alvorlig kvalme og brekninger 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: Antikolinesteraser, ATC-kode: N06D A03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å hemme nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens forbundet 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 acetylkolinesterase (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 var lik med hemmingen av AChE aktiviteten hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom, som ble behandlet med rivastigmin.

Kliniske studier av Alzheimers sykdom

Effekten 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 (et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (en omfattende totalvurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, stelle seg selv, husarbeid som f.eks. å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene, samt engasjement 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 for pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26-uker lange multisenterstudier utført med 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 minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller minst 10 % forbedring av PDS.

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

Tabell 4

	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
Responsmål	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 av demens relatert til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens relatert til Parkinsons sykdom er vist i en 24-uker lang multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24-uker lange, åpne ekstensjonsfasen. 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 totalskalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens relatert 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 baselinje ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	2,88 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	3,54 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje 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, viser resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens relatert til Parkinsons sykdom, sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens relatert 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av preparatets interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet ut ifra doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % $\pm$ 13 %. Administrasjon av rivastigmin sammen med mat forsinket absorpsjonen ($t_{\max}$) med 90 min., $C_{\max}$ 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.

Metabolisme

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 acetylcholinesterase minimalt (<10 %). *In vitro*-forsøk og 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.

Utskillelse

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ^{14}C -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.

Eldre pasienter

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

$C_{\max}$ 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.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

$C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetstudier med rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormalt 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 standardutvalg av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration"-test med humane perifere lymfocytter ved en dose på 10^4 ganger den maksimale klinisk relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier med 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 går over i placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier med drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på at rivastigmin kan være teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

MikrokrySTALLinsk cellulose
Hypromellose
Kolloidalt silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Gelatin
Blekk til merking – Black S-1-17822/S-1-17823
Skjellakk glans-45 %
Sort jernoksid

Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- HDPE tablettboks med polypropylenlokk og innerforsegling av induksjonstypen, 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i gjennomsiktig PVC/Alu gjennomtrykksblister
- 50 x 1 kapsler i PVC/Alu perforert gjennomtrykksblister (enhetsdose).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/011/NO
EU/1/09/513/012/NO
EU/1/09/513/013/NO
EU/1/09/513/014/NO
EU/1/09/513/015/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin 6 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Oransje topp merket med "R" og kjøttfarget bunn merket med "6".

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 relatert til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan overvåke pasientens legemiddelinntak, er tilgjengelig.

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. Påfølgende 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 kan vurderes etter minimum to ukers behandling på hvert enkelt dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller appetittløshet), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvinger) hos pasienter med demens relatert 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 det foreligger en terapeutisk nytteeffekt for pasienten . Den kliniske nytteeffekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom demenssymptomene ikke er endret i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger foreligger en terapeutisk nytteeffekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. Høyere behandlingseffekt er imidlertid observert hos Parkinsons-pasienter med moderat demens. Høyere effekt er også observert hos Parkinsons-pasienter med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Behandlingseffekt er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

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

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 bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt (se pkt 4.4).

Barn

Rivastigmin er ikke anbefalt for bruk hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre karbamatderivativer eller ett eller flere av hjelpestoffene...

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvinger, hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom) er observert kort tid etter en doseøkning. Disse kan lindres 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 oppstår oftere 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 assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Dette ser ut til å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Rivastigmin må brukes med forsiktighet av pasienter med syk sinus-syndrom eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller 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 demens relatert til Parkinsons sykdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv svekkelse) er ikke undersøkt. Derfor er bruk hos disse pasientgruppene ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og økt hyppighet eller intensitet av skjelvingene, er observert hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. seponering på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin mot 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). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Rivastigmine Teva 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

Siden rivastigmin er en kolinesterasehemmer, kan det forsterke effekten av muskelrelaxerende preparater av succinylkolin-type under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestesi. Dosejusteringer eller midlertidig stans i behandlingen kan vurderes hvis nødvendig.

På bakgrunn av rivastigmins farmakodynamiske egenskaper kan det interferere med antikolinerge preparaters aktivitet og bør ikke gis samtidig med andre kolinomimetika.

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

På bakgrunn av rivastigmins metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske legemiddelinteraksjoner vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterase-medierte metabolismen av andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

For rivastigmin foreligger ingen kliniske data fra bruk under graviditet. Det er ikke observert effekt på fertilitet eller fosterutvikling hos rotter og kaniner, unntatt ved maternotoksiske doser. Det er observert en forlenget drektighetsperiode hos rotter i peri- og postnatale studier. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, såfremt det ikke er strengt nødvendig.

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

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 doseøkning. Som en konsekvens av dette har rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Når demente pasienter bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller bruke maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og brekninger (23 %), særlig ved dosetitrering. Kliniske studier viser at kvinner er mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn..

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som er behandlet med rivastigmin.

Bivirkningene i Tabell 1 er listet opp i henhold til MedDRA organklasser og frekvens kategori. Frekvens kategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: 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).

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlig	Anoreksi
Ikke kjent	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Agitasjon
Vanlige	Forvirring
Vanlige	Angst
Mindre vanlige	Søvnløshet (insomni)
Mindre vanlige	Depresjon
Svært sjeldne	Hallusinasjoner
Ikke kjent	Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Tremor

Mindre vanlige	Synkope
Sjeldne	Krampeanfall
Svært sjeldne	Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Angina pectoris
Svært sjeldne	Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulær blokk, atrieflimmer og takykardi)
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Breknings
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjeldne	Magesår og duodenalsår
Svært sjeldne	Gastrointestinal blødning
Svært sjeldne	Pankreatitt
Ikke kjent	Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Økte leverenzymmer
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sjeldne	Utslett
Ikke kjent	Pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Fall
Undersøkelser	
Vanlige	Vekttap

Tabell 2 viser bivirkninger som forekom under behandling med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Anoreksi
Vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Søvnløshet (insomni)
Vanlige	Angst
Vanlige	Rastløshet
Ikke kjent	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Tremor
Vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Søvnhighet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Forverring av Parkinsons sykdom
Vanlige	Bradykinesi
Vanlige	Dyskinesi
Mindre vanlige	Dystoni
Hjertesykdommer	
Vanlige	Bradykardi
Mindre vanlige	Atrieflimmer
Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Brekninger
Vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Vanlige	Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt
Hud og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Muskelstivhet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Unormal gange

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter fra den spesifikke 24-uker lange kliniske studien med rivastigmin hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom, som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens relatert 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

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av utilsiktet overdosering har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin. I de tilfeller symptomer har forekommet omfattet disse kvalme, brekninger og diaré, hypertensjon eller hallusinasjoner. På grunn av den kjente vagotoniske effekten av kolinesterasehemmere på hjerterytmen, kan bradykardi og/eller synkope inntreffe. I ett tilfelle var inntaket 46 mg, men ved tradisjonell behandling ble pasienten helt frisk innen 24 timer.

Behandling

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med alvorlig kvalme og brekninger 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: Antikolinesteraser, ATC-kode: N06D A03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å hemme nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens forbundet 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 acetylkolinesterase (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 var lik med hemmingen av AChE aktiviteten hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom, som ble behandlet med rivastigmin.

Kliniske studier av Alzheimers sykdom

Effekten 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 (et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (en omfattende totalvurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, stelle seg selv, husarbeid som f.eks. å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene, samt engasjement 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 for pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26-uker lange multisenterstudier utført med 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 minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller minst 10 % forbedring av PDS.

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

Tabell 4

	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
Responsmål	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 av demens relatert til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens relatert til Parkinsons sykdom er vist i en 24-uker lang multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24-uker lange, åpne ekstensjonsfasen. 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 totalskalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens relatert 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 baselinje ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	2,88 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT – LOCF populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell	3,54 ¹		n/a	
p-verdi mot placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje 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, viser resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens relatert til Parkinsons sykdom, sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens relatert 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 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 baselinje $\pm$ 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 behandlingsforskjell	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-verdi mot placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av preparatets interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet ut ifra doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % $\pm$ 13 %. Administrasjon av rivastigmin sammen med mat forsinket absorpsjonen ($t_{\max}$) med 90 min., $C_{\max}$ 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.

Metabolisme

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 acetylcholinesterase minimalt (<10 %). *In vitro*-forsøk og 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.

Utskillelse

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ^{14}C -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.

Eldre pasienter

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

$C_{\max}$ 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.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

$C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetstudier med rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormalt 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 standardutvalg av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration"-test med humane perifere lymfocytter ved en dose på 10^4 ganger den maksimale klinisk relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier med 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 går over i placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier med drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på at rivastigmin kan være teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Kolloidalt silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Rød jernoksid (E172)
Gul jernoksid (E172)
Titandioksid
Gelatin
Blekk til merking – Black S-1-17822/S-1-17823
Skjellakk glans-45 %
Sort jernoksid
Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- HDPE tablettboks med polypropylenlokk og innerforsegling av induksjonstypen: 250 kapsler
- 28, 56 eller 112 kapsler i gjennomsiktig PVC/Alu gjennomtrykksblister
- 50 x 1 kapsler i PVC/Alu perforert gjennomtrykksblister (enhetsdose).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/016/NO
EU/1/09/513/017/NO
EU/1/09/513/018/NO
EU/1/09/513/019/NO
EU/1/09/513/020/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

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

TEVA Santé SA
Rue Bellocier, 89100
Sens
Frankrike

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

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må påse at systemet for legemiddelovervåkning som beskrevet i versjon 6 datert 21. november 2008, presentert i modul 1.8.1. av søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før og mens legemidlet er på markedet.

PSURs

Planen for innsendelse av PSUR for Rivastigmine harde kapsler bør følge planen for PSUR innsendelsen for referanse legemidlet.

Medicinal product no longer authorised

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

A. MERKING

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG – Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Blister**

28 harde kapsler
50 x 1 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

Boks

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/001/NO
EU/1/09/513/002/NO
EU/1/09/513/003/NO
EU/1/09/513/004/NO
EU/1/09/513/005/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Rivastigmine Teva 1,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER– Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**Tablettboks – Selvklebende papiretikett – Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/001/NO
EU/1/09/513/002/NO
EU/1/09/513/003/NO
EU/1/09/513/004/NO
EU/1/09/513/005/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG – Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Blister**

28 harde kapsler
50 x 1 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

Boks

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/006/NO
EU/1/09/513/007/NO
EU/1/09/513/008/NO
EU/1/09/513/009/NO
EU/1/09/513/010/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivastigmine Teva 3 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER– Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**Tablettboks – Selvklebende papiretikett – Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/006/NO
EU/1/09/513/007/NO
EU/1/09/513/008/NO
EU/1/09/513/009/NO
EU/1/09/513/010/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG – Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Blister**

28 harde kapsler
50 x 1 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

Boks

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/011/NO
EU/1/09/513/012/NO
EU/1/09/513/013/NO
EU/1/09/513/014/NO
EU/1/09/513/015/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Rivastigmine Teva 4,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER– Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**Tablettboks – Selvklebende papiretikett – Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/011/NO
EU/1/09/513/012/NO
EU/1/09/513/013/NO
EU/1/09/513/014/NO
EU/1/09/513/015/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG – Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Blister

28 harde kapsler
50 x 1 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

Boks

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/016/NO
EU/1/09/513/017/NO
EU/1/09/513/018/NO
EU/1/09/513/019/NO
EU/1/09/513/020/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivastigmine Teva 6 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER– Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**Tablettboks – Selvklebende papiretikett – Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele uten å knuses eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før 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**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/513/016/NO
EU/1/09/513/017/NO
EU/1/09/513/018/NO
EU/1/09/513/019/NO
EU/1/09/513/020/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Medicinal product no longer authorised

B. PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler
Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler
Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler
Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler

rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivastigmine Teva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Rivastigmine Teva
3. Hvordan du bruker Rivastigmine Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivastigmine Teva
6. Ytterligere informasjon

1. HVA RIVASTIGMINE TEVA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Virkestoffet i Rivastigmine Teva er rivastigmin.

Rivastigmine tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere.

Rivastigmine Teva blir brukt ved behandling av hukommelsesforstyrrelser hos pasienter med Alzheimers sykdom. Det brukes også ved behandling av demens hos pasienter med Parkinsons sykdom.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER RIVASTIGMINE TEVA

Bruk IKKE Rivastigmine Teva

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor rivastigmin (virkestoffet i Rivastigmine Teva) eller et av de andre innholdsstoffene i Rivastigmine Teva som er nevnt under pkt. 6 i dette pakningsvedlegget.
- Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og ikke bruk Rivastigmine Teva.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivastigmine Teva

- hvis du har eller har hatt uregelmessig hjerterytme.
- 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 har eller har hatt skjelvinger.

- 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).

Hvis du har noen av disse tilstandene, er det mulig at legen trenger å følge deg nøye opp mens du bruker denne medisinen.

Dersom du ikke har tatt Rivastigmine Teva på flere dager, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Bruk av Rivastigmine Teva hos barn og ungdom (under 18 år) er ikke anbefalt.

Bruk av andre legemidler

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

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

Vennligst informer legen din dersom du må opereres da Rivastigmine Teva ikke bør gis samtidig med bedøvelsesmidler, fordi Rivastigmine Teva kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som gis under bedøvelse.

Rivastigmine Teva bør ikke brukes sammen med andre legemidler med lignende virkning. Rivastigmine Teva kan påvirke effekten av antikolinerge legemidler (legemidler som brukes for å lindre mage- eller muskelkrampor, behandle Parkinsons sykdom eller forebygge reisesyke).

Graviditet og amming

Informér legen hvis du blir gravid under behandlingen. Bruk av Rivastigmine Teva under graviditet anbefales ikke, unntatt i tilfeller hvor det er absolutt nødvendig.

Du bør ikke amme under behandling med Rivastigmine Teva.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen din vil fortelle deg om sykdommen din tillater at du trygt kan kjøre bil eller bruke maskiner. Rivastigmine Teva kan gi svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller når dosen økes. Dersom du føler deg svimmel eller søvnig, bør du ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre oppmerksomhetskrevende oppgaver.

3. HVORDAN DU BRUKER RIVASTIGMINE TEVA

Bruk alltid Rivastigmine Teva slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Rivastigmine Teva 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 6,0 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 Rivastigmine Teva på flere dager skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Ta dette legemidlet

- Fortell omsorgspersonen din at du bruker Rivastigmine Teva.
- For å få nytte av legemidlet, må du ta det hver dag.
- Ta Rivastigmine Teva 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 Rivastigmine Teva

Informer legen din hvis du ved et uhell har tatt mer Rivastigmine Teva enn du har fått beskjed om. Det er mulig at du vil trenge medisinsk behandling. Noen pasienter som ved et uhell har tatt for mye Rivastigmine Teva har opplevd kvalme, brekninger, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Langsommere hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Rivastigmine Teva

Dersom du har glemt å ta dosen din med Rivastigmine Teva skal du vente og ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Rivastigmine Teva forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller hvis dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis når kroppen din verner seg til legemidlet.

Frekvensene er definert slik:

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

Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 pasienter)

Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 pasienter)

Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 pasienter)

Svært sjeldne (forekommer hos mindre enn 1 av 10 000 pasienter)

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

Svært vanlige

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

Vanlige

- Angst
- Svetting
- Hodepine
- Halsbrann
- Vekttap
- Magesmerte
- Agitasjon
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Generell følelse av uvelhet

- Skjelving eller følelse av forvirring

Mindre vanlige

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

Sjeldne

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

Svært sjeldne

- Høyt blodtrykk
- Urinveisinfeksjon
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Problemer med hjerterytmen slik som rask eller langsom hjerterytme
- Blødning in 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:

- 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

Pasienter med demens og Parkinsons sykdom

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

Svært vanlige

- Skjelving

Vanlige

- Angst
- Rastløshet
- Langsom 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

Mindre vanlige

- Uregelmessig hjerterytme og dårlig kontroll på bevegelser

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

Vanlige

- Feber
- Alvorlig forvirring

Kontakt lege hvis slike symptomer oppstår, siden du kan trenge medisinsk hjelp.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER RIVASTIGMINE TEVA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Rivastigmine Teva etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Rivastigmine Teva

Virkestoff er rivastigmin.

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler inneholder 1,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler inneholder 3 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler inneholder 4,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler inneholder 6 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

Andre innholdsstoffer er:

Kapselens innhold - mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, kolloidalt silisiumdioksid, magnesiumstearat.

Kapselskall - titandioksid (E171), gelatin og blekk brukt i trykkfargen "Black S-1-17822/S-1-17823" (skjellakk glans-45% i etanol som inneholder svart jernoksid, N-butylalkohol, isopropanol, propylenalkohol og ammoniumhydroksid). Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg og 6 mg harde kapsler inneholder i tillegg rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172).

Hvordan Rivastigmine Teva ser ut og innholdet i pakningen

Hard kapsel

- Rivastigmine Teva 1,5 mg harde kapsler: Hvit topp merket med "R" og hvit bunn merket med "1,5".
- Rivastigmine Teva 3 mg harde kapsler: Kjøttfarget topp merket med "R" og kjøttfarget bunn merket med "3".
- Rivastigmine Teva 4,5 mg harde kapsler: Oransjefarget topp merket med "R" og oransjefarget bunn merket med "4,5".

- Rivastigmine Teva 6 mg harde kapsler: Oransje topp merket med "R" og kjøttfarget bunn merket med "6".

Rivastigmine Teva kapsler er tilgjengelig i blisterpakninger på 28, 56 og 112 kapsler, perforerte blisterpakninger inneholdende 50 x 1 kapsel, og bokser inneholdende 250 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Eller:
TEVA UK Ltd
Brampton Park,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Storbritannia

Eller:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
Postbus 552,
2003 RN Haarlem
Nederland

Eller:
TEVA Santé SA
Rue Bellocier, 89107,
Sens
Frankrike

Eller:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Tsjekkiske Republikk

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>