

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårda kapslar
Rivastigmine HEXAL 3 mg hårda kapslar
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårda kapslar
Rivastigmine HEXAL 6 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller rivastigmin väteatratsalt motsvarande rivastigmin 1,5 mg.
En kapsel innehåller rivastigmin väteatratsalt motsvarande rivastigmin 3 mg.
En kapsel innehåller rivastigmin väteatratsalt motsvarande rivastigmin 4,5 mg.
En kapsel innehåller rivastigmin väteatratsalt motsvarande rivastigmin 6 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel med gult lock och gul underdel med röd inskrift
"RIV 1,5 mg" på underdelen.

Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel med orange lock och orange underdel med röd inskrift
"RIV 3 mg" på underdelen.

Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel med rött lock och röd underdel med vit inskrift
"RIV 4,5 mg" på underdelen.

Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel med rött lock och orange underdel med röd inskrift
"RIV 6 mg" på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.
Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom eller demens vid Parkinsons sjukdom. Diagnos skall ställas i enlighet med aktuella riktlinjer. Behandling med rivastigmin bör påbörjas endast om vårdgivare finns som kan övervaka patientens medicinering kontinuerligt.

Dosering

Rivastigmin skall ges två gånger dagligen, i samband med morgonmål och kvällsmål. Kapslarna skall sväljas hela.

Initialdos

1,5 mg två gånger dagligen.

Dostitrering

Startdosen är 1,5 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras väl efter minst två veckors behandling kan dosen ökas till 3 mg två gånger dagligen. Därpå följande dosökningar till 4,5 och senare till 6 mg två gånger dagligen skall likaledes grundas på hur väl tidigare dosnivåer tolererats och skall övervägas först efter åtminstone två veckors behandling på den tidigare dosnivån.

Om biverkningar (t. ex. illamående, kräkningar, buksmärtor eller aptitförlust), viktninskning eller försämring av extrapyramidala symtom (t. ex. tremor) hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom observeras under behandlingen kan flera doser utelämnas. Om biverkningar ändå kvarstår bör dosen tillfälligt minskas till föregående väl tolererade dosnivå eller behandlingen kan behövas sättas ut.

Underhållsdos

Den effektiva dosen är 3 till 6 mg två gånger dagligen; för att uppnå maximal behandlingseffekt skall patienten kvarstå på högsta väl tolererade dos. Rekommenderad högsta dygnsdos är 6 mg två gånger dagligen.

Underhållsbehandling kan fortsätta så länge behandlingen har gynnsam effekt på patienten. Därför bör den kliniska nyttan av rivastigmin kontrolleras regelbundet, särskilt för patienter som behandlas med doser lägre än 3 mg två gånger dagligen. Har inte behandlingen efter 3 månaders underhållsdosering givit patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när bevis på terapeutisk effekt inte längre föreligger.

Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid har större behandlingseffekt noterats hos patienter med Parkinsons sjukdom med måttligt svår demens. På samma sätt noterades större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt har inte studerats i placebokontrollerade studier under längre tid än 6 månader.

Återinsättning

Ifall behandlingen avbryts i mer än tre dagar skall återinsättningen ske med 1,5 mg två gånger dagligen. Dostitrering skall sedan utföras som beskrivet ovan.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population vid måttligt nedsatt njurfunktion och vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts, rivastigminkapslar kan dock användas i denna patientpopulation förutsatt att en noggrann övervakning sker (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Rivastigmine HEXAL för behandling av Alzheimers sjukdom.

4.3 Kontraindikationer

Användningen av detta läkemedel är kontraindikerad hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen rivastigmin, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Frekvensen och graden av biverkningar ökar vanligen vid högre doser. Om behandlingen avbryts i fler än tre dagar, skall den återinsättas med 1,5 mg två gånger dagligen för att minska risken för biverkningar (t.ex. kräkningar).

Lokala hudreaktioner kan uppstå med rivastigmin-plåster och dessa är ofta milda eller måttliga. Reaktionerna utgör inte i sig själva en indikation på sensitivitet. Däremot kan användning av rivastigmin-plåster leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör övervägas om lokala reaktioner sprider sig bortom plåstrets storlek, om en mer intensiv lokal reaktion uppstår (till exempel ökad erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras markant inom 48 timmar efter att plåstret har avlägsnats. I sådana fall bör behandlingen inte avbrytas (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har sällsynta fall av allergisk dermatit (utbredd) rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

Dostitrering: Biverkningar (t. ex. högt blodtryck och hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens och försämring av extrapyramidala symtom, särskilt tremor, hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom) har observerats kort efter dosökning. En dosminskning kan motverka detta. I annat fall, har rivastigmin satts ut (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade, och kan uppträda särskilt vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symptom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Uttorkning kan vara associerat med allvarlig utgång

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt. Kolinesterashämmare inklusive rivastigmin har förknippats med viktnedgång hos dessa patienter. Patientens vikt bör kontrolleras under behandlingen.

Om kraftig kräkning uppstår i samband med rivastigminbehandling skall lämplig dosjustering göras enligt dosrekommendationerna i avsnitt 4.2. Några fall med kraftiga kräkningar var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.8). Detta verkar inträffa särskilt efter dosökning eller vid höga doser av rivastigmin.

Försiktighet skall iakttas när rivastigmin ges till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8).

Elektrokardiogram QT-förlängning kan förekomma hos patienter som behandlas med vissa kolinesterashämmare inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för uppkomst av torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med redan existerande, eller en familjehistoria av, QTc-förlängning eller med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, benägenhet för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes. Klinisk övervakning (EKG) kan också krävas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rivastigmin kan ge upphov till ökad magsyrasekretion. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med aktivt magsår eller duodenalt sår eller patienter som är predisponerade för dessa tillstånd.

Kolinesterashämmare skall ges med försiktighet till patienter som har haft astma eller obstruktiv lungsjukdom.

Kolinomimetika kan orsaka eller förvärra blåsobstruktion och kramper. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar.

Behandling med rivastigmin till patienter med svår demens vid Alzheimers sjukdom eller svår demens vid Parkinsons sjukdom, andra typer av demens eller andra typer av nedsatt minnesfunktion (t. ex. åldersrelaterad kognitiv nedsättning) har inte undersökts. Användning i dessa patientpopulationer rekommenderas därför inte.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller orsaka extrapyramidala symtom. Försämring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, onormal gång) och en ökad förekomst eller intensitet av tremor har observerats hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.8). Dessa tillstånd har lett till att rivastigmin har satts ut i några fall (t. ex. utsättande pga tremor 1,7% med rivastigmin mot 0% för placebo). Klinisk övervakning rekommenderas för dessa biverkningar.

Speciella patientgrupper

Patienter med kliniskt avsevärt nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Doseringsrekommendationer om titrering enligt individuell tolerans måste följas noggrant. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Rivastigmin kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

Patienter som väger under 50 kg kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rivastigmin är en kolinesterashämmare och kan därför förstärka effekterna av muskelavslappande medel av succinylkolintyp under narkos. Försiktighet rekommenderas därför vid val av anestesiläkemedel. Eventuell dosjustering eller tillfälligt avbrytande av behandlingen kan övervägas vid behov.

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga tilläggseffekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Tilläggseffekter som leder till bradykardi (vilket kan orsaka synkope) har rapporterats med kombinerad användning av flera olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara förknippade med den största risken, men rapporter har också mottagits rörande patienter som använder andra betablockerare. Försiktighet bör därför iaktas när rivastigmin kombineras med betablockerare och även andra medel mot bradykardi (t.ex. klass III-antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor vid förekomsten av torsades de pointes bör kombinationen av rivastigmin med QT-förlängnings- eller torsades de pointes-inducerande läkemedel som exempelvis antipsykosmedel, dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), bensamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin observeras med försiktighet och även klinisk övervakning (EKG) kan vara nödvändigt.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem observerades efter samtidig administrering av digoxin och rivastigmin.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmins metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hos dräktiga djur passerade rivastigmin och/eller metaboliter placenta. Det är inte känt om detta förekommer hos människor. Det saknas data från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Hos djur utsöndras rivastigmin i mjölk. Uppgift saknas om huruvida rivastigmin passerar över i modersmjölken. Kvinnor som tar rivastigmin bör därför inte amma.

Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmine observerades på fertilitet eller reproduktivitet hos råttor (se avsnitt 5.3). Effekter av rivastigmin på mänsklig fertilitet är inte kända.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av körförmågan eller förmågan att hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Rivastigmin har följaktligen mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra eller arbeta med komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (ADRs) är gastrointestinala och inkluderar illamående (38%) och kräkning (23%), särskilt under dositrering. Kvinnliga patienter i kliniska studier drabbades oftare än manliga patienter av mag- tarmbiverkningar och viktninskning.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade i tabell 1 och tabell 2 efter MedDRA-systemets klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna har definierats enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har rapporterats från patienter med Alzheimers sjukdom som behandlats med rivastigmin.

Tabell 1

Infektioner och infestationer Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism- och nutrition Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Anorexi Minskad aptit Dehydrering
Psykiska störningar Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Agitation Förvirring Oro Mardrömmar Sömnlöshet Depression Hallucinationer Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Yrsel Huvudvärk Sömnighet Tremor Synkope Krampanfall Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom) Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Angina pectoris Hjärtarytmier (t. ex. bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer and takykardi) Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Mag- och duodenal sår Gastrointestinala blödningar Pankreatit Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.4).
Lever och gallvägar Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda levervärden Hepatit
Hud och subkutan vävnad Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Hyperhydros Hudutslag Klåda, allergisk dermatit (utbredd)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga Vanliga Mindre vanliga	Trötthet och asteni Olustkänsla Fall

Undersökningar Vanliga	Viktninskning
----------------------------------	---------------

Följande ytterligare biverkningar har noterats vid användning av rivastigmin plåster: förvirring, pyrexia, minskad aptit, urininkontinens (vanliga), psykomotorisk hyperaktivitet (sällsynt), erytem, urtikaria, blåsor, allergisk dermatit (ej känt).

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar som utförts med Parkinson-patienter med demens som behandlats med rivastigmin kapslar.

Tabell 2

Metabolism och nutrition Vanliga Vanliga	Minskad aptit Dehydrering
Psyksiska störningar Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Sömnlöshet Oro Rastlöshet Hallucination, visuell Depression Aggression
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Tremor Yrsel Sömnighet Huvudvärk Parkinsons sjukdom (försämring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Kugghjulsstelhet Dystoni Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Bradykardi Förmaksflimmer Atrioventrikulärblock Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl Vanliga Mindre vanliga	Hypertoni Hypotension
Magtarmkanalen Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad Vanliga Ingen känd frekvens	Hyperhidros Allergisk dermatit (utbredd)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Fall
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gånggrubbning
Vanliga	Parkinsonliknande gång

Följande ytterligare biverkningar har observerats i en studie med patienter med Parkinson-patienter med demens som behandlats med rivastigmin depotplåster: agitation (vanligt)

Tabell 3 visar patientantal och procent från en speciell 24 veckors klinisk prövning som utförts med rivastigmin hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom med biverkningar vilka kan tänkas reflektera försämring av parkinsonsymtom.

Tabell 3

Biverkningar som kan reflektera försämring av parkinsonsymtom hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totala antalet patienter studerade	362 (100)	179 (100)
Totala antalet patienter med biverkningar	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sjukdom (försämring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Saliv hypersekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Rörelserubbning	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gånggrubbning	5 (1,4)	0
Muskelstelhet	1 (0,3)	0
Balanssvårigheter	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen.

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarinsymptom som observeras med måttliga förgiftningar såsom mios, blodvallning, matsmältningsrubbningar inklusive buksmärta, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi, bronkialspasm och ökade bronkiala utsöndringar, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, lakrimation, hypotension och hypersekretion av saliv.

I mer allvarliga fall kan nikotineffekter såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillestånd med möjlig dödlig utgång utvecklas.

Efter marknadsgodkännande har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirring, hypertension, hallucinationer och illamående.

Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 1 timme och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att inga ytterligare rivastigmindoser ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Inledningsvis bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinerga nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkolin som frisätts av funktionellt intakta kolinerga neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinergt medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylkolinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40% inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesteras-aktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med rivastigmin, var jämförbar med den som erhöles av AChE.

Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av rivastigmin har dokumenterats med tre oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som utvärderats med periodiska intervall under 6-månaders behandlingsperioder. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (Progressive Deterioration Scale, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomi etc. att göra).

De studerade patienterna hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24.

Patienterna har poolats från två flexibla dosstudier av sammanlagt tre pivotala 26-veckors multicenterstudier på patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens. Andelen patienter som uppvisar ett kliniskt relevant svar på behandlingen redovisas i Tabell 4 nedan. Kliniskt relevant förbättring i dessa studier definierades på förhand som minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, förbättring på CIBIC-Plus och minst 10% förbättring på PDS.

I samma tabell ges ytterligare en definition av svar på behandlingen. Den sekundära definitionen på svar krävde minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, ingen försämring på CIBIC-Plus och ingen försämring på PDS. Genomsnittlig faktisk daglig dos för de patienter som svarat på behandlingen i 6-12 mg-gruppen, som motsvarade denna definition, var 9,3 mg. Det är viktigt att notera att skalorna som använts vid denna indikation varierar och att direkta jämförelser av resultaten för olika terapeutiska medel inte är giltiga.

Tabell 4

Mått på svar	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)			
	Avsedda att behandlas		Sist utförda observation	
	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: minst 4 poängs förbättring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: förbättring	29***	18	32***	19
PDS: förbättring med minst 10%	26***	17	30***	18
Minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog utan försämring på CIBIC-Plus and PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad kärnstudie och i dess 24 veckors öppna förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poängtal mellan 10–24. Effekt fastställdes genom två oberoende skattningsskalor som utvärderades vid regelbundna intervall under den 6 månader långa behandlingen som visas i Tabell 5 nedan: ADAS-Cog, ett mått på kognitiva funktioner och det globala måttet ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabell 5

Demens vid Parkinsons sjukdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings-skillnad p-värde jämförd mot placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings-skillnad p-värde jämförd mot placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.

² Medelvärden , kategorisk analys utförd med användning av van Elteren test
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Trots att effekt kunde visas vid behandling av hela studiegruppen, finns data som visade på effektivare behandling hos en subgrupp jämförd med placebo mot måttligt svår demens vid Parkinsons sjukdom. På samma sätt sågs en större behandlingseffekt hos de patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se Tabell 6).

Tabell 6

Demens vid Parkinsons Sjukdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Patienter med visuella hallucinationer		Patienter utan visuella hallucinationer	
ITT + RDO population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Utgångsläge ± SD Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	25,4 ± 9,9 1,0 ± 9,2	27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Justerad behandlings- skillnad p-värde jämförd med placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Patienter med måttligt svår demens (MMSE 10-17)		Patienter med lindrig demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Utgångsvärde ± SD Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	32,6 ± 10,4 2,6 ± 9,4	33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	20,6 ± 7,9 1,9 ± 7,7	20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Justerad behandlings- skillnad p-värde jämförd med placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rivastigmin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens och för behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivastigmin absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 1 timme. Till följd av rivastigmins interaktion med målenzymet ökar biotillgängligheten cirka 1,5 gång mer än förväntat på grundval av dosökningen. Den absoluta biotillgängligheten efter en dos om 3 mg är cirka 36% ± 13%. Administrering av rivastigmin tillsammans med föda fördröjer absorptionen (t_{max}) med 1,5 timme och sänker C_{max} samt ökar AUC med cirka 30%.

Distribution

Proteinbindningen för rivastigmin är cirka 40%. Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning (halveringstid i plasma cirka 1 timme), via kolinesteras-medierad hydrolys till den dekarbamyleterade metaboliten. Denna metabolit uppvisar minimal hämning av acetylcholinesteras *in vitro* (<10%).

Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras av följande cytokroma isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Enligt djurstudier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmins metabolism. Total plasma clearance för rivastigmin var cirka 130 l/timme efter en 0,2 mg intravenös dos och minskade till 70 l/timme efter en 2,7 mg intravenös dos.

Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form. Metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av C¹⁴-märkt rivastigmin observerades snabb och närmast fullständig elimination via njurarna (>90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av given dos återfinns i avföringen. Rivastigmin eller den dekarbamyleterade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En farmakokinetisk populationsanalys visade att nikotinbruk ger en ökning av oral clearance för rivastigmin med 23 % hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter rivastigmin orala kapslar i doser på upp till 12 mg/dag.

Äldre patienter

Rivastigmins biotillgänglighet är högre hos äldre patienter än hos yngre, friska frivilliga försökspersoner. Studier utförda på Alzheimer-patienter mellan 50 och 92 års ålder visar ingen förändring av biotillgängligheten med stigande ålder.

Nedsatt leverfunktion

C_{max} hos rivastigmin var cirka 60% högre och AUC var mer än två gånger så hög hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion än hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

C_{max} och AUC för rivastigmin var mer än två gånger så höga hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som hos friska personer; emellertid observerades inga förändringar i C_{max} och AUC hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser till råttor, mus och hund visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Det gick inte att få någon uppfattning om säkerhetsmarginalen för människa med utgångspunkt från de djurstudier som genomförts.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester *in vitro* och *in vivo* förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en dos 10 000 gånger högre än maximal klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt. Den största metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller någon genotoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier på möss och råttor vid den maximalt tolererade dosen, även om exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var lägre än den humana exponeringen. Efter normalisering till kroppsyta var exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter ungefär lika med den maximala rekommenderade humana dygnsdosen om 12 mg/dag. Vid jämförelse på dosnivå, uppnåddes en ca 6 gånger högre exponering hos djur vid den maximala humana dosen.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjölks hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I orala studier med han- och honrättor observerades inga negativa effekter av rivastigmin när det gäller fertilitet eller reproduktivitet hos vare sig föräldragenerationen eller föräldrarnas avkomma.

En potential för att rivastigmin kan ge en mild ögon/slemhinneirritation identifierades i en kaninstudie.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårda kapslar:

Kapselhölje:

- Gelatin
- Titandioxid
- Gul järnoxid (E172)

Kapselinnehåll:

- Mikrokristallin cellulosa
- Magnesiumstearat
- Hypromellos
- Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tryckbläck:

- Shellack
- Röd järnoxid (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg och 6 mg hårda kapslar:

Kapselhölje:

- Gelatin
- Titandioxid (E171)
- Gul järnoxid (E172)
- Röd järnoxid (E172)

Kapselinnehåll:

- Mikrokristallin cellulosa
- Magnesiumstearat
- Hypromellos
- Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tryckbläck:

- Shellack
- Röd järnoxid (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårda kapslar:

Kapselhölje:

- Gelatin
- Titandioxid (E171)
- Gul järnoxid (E172)
- Röd järnoxid (E172)

Kapselinnehåll:

- Mikrokristallin cellulosa
- Magnesiumstearat
- Hypromellos
- Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tryckbläck:

- Shellack
- Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Bliester av genomskinlig PVC-karta överdragen med blå folie med 14 kapslar. Varje kartong innehåller 28, 56 eller 112 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårda kapslar:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårda kapslar:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4.5 mg hårda kapslar:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårda kapslar:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-12-11

Datum för den första förnyelsen: 2014-07-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller rivastigmin väteartratsalt motsvarande 2 mg rivastigmin.

Hjälpämne med känd effekt

En ml innehåller 1 mg natriumbensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom eller demens vid Parkinsons sjukdom. Diagnos skall ställas i enlighet med aktuella riktlinjer. Behandling med rivastigmin bör påbörjas endast om vårdgivare finns som kan övervaka patientens medicineringskontinuitet.

Dosering

Rivastigmin oral lösning skall ges två gånger dagligen, i samband med morgonmål och kvällsmål. Den förskrivna mängden bör dras upp från behållaren med hjälp av den medföljande doseringssprutan. Rivastigmin oral lösning kan sväljas direkt från doseringssprutan. Rivastigmin oral lösning och rivastigmin kapslar kan bytas ut mot varandra om doserna är lika stora.

Initialdos

1,5 mg två gånger dagligen.

Dostitrering

Startdosen är 1,5 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras väl efter minst två veckors behandling kan dosen ökas till 3 mg två gånger dagligen. Därpå följande dosökningar till 4,5 och senare till 6 mg två gånger dagligen skall liksom grundas på hur väl tidigare dosnivåer tolererats och skall övervägas först efter åtminstone två veckors behandling på den tidigare dosnivån.

Om biverkningar (t. ex. illamående, kräkningar, buksmärtor eller aptitförlust), viktnedgång eller försämring av extrapyramidala symtom (t. ex. tremor) hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom observeras under behandlingen kan flera doser utelämnas. Om biverkningar ändå kvarstår bör dosen tillfälligt minskas till föregående väl tolererad dosnivå eller behandlingen kan behöva sättas ut.

Underhållsdos

Den effektiva dosen är 3 till 6 mg två gånger dagligen; för att uppnå maximal behandlingseffekt skall patienten kvarstå på högsta väl tolererade dos. Rekommenderad högsta dygnsdos är 6 mg två gånger dagligen.

Underhållsbehandling kan fortsätta så länge behandlingen har gynnsam effekt på patienten. Därför bör den kliniska nyttan av rivastigmin kontrolleras regelbundet, särskilt för patienter som behandlas med doser lägre än 3 mg två gånger dagligen. Har inte behandling efter 3 månaders underhållsdosering givit patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när bevis på terapeutisk effekt inte längre föreligger.

Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid har större behandlingseffekt noterats hos patienter med Parkinsons sjukdom med måttligt svår demens. På samma sätt noterades större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt har inte studerats i placebokontrollerade studier under längre tid än 6 månader.

Återinsättning

Om behandlingen avbryts i fler än tre dagar skall återinsättningen ske med 1,5 mg två gånger dagligen. Dostitrering skall sedan utföras som beskrivet ovan.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population vid måttligt nedsatt njurfunktion och vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, bör dock rekommendationer om dositrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts, rivastigmin oral lösning kan dock användas i denna patientpopulation förutsatt att en noggrann övervakning sker (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Rivastigmine HEXAL för behandling av Alzheimers sjukdom.

4.3 Kontraindikationer

Användningen av detta läkemedel är kontraindikerad hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen rivastigmin, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Frekvensen och graden av biverkningar ökar vanligen vid högre doser. Om behandlingen avbryts i fler än tre dagar, skall den återinsättas med 1,5 mg två gånger dagligen för att minska risken för biverkningar (t.ex. kräkningar).

Lokala hudreaktioner kan uppstå med rivastigmin-plåster och dessa är ofta milda eller måttliga. Reaktionerna utgör inte i sig själva en indikation på sensitivitet. Däremot kan användning av rivastigmin-plåster leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör övervägas om lokala reaktioner sprider sig bortom plåstrets storlek, om en mer intensiv lokal reaktion uppstår (till exempel ökad erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras markant inom 48 timmar efter att plåstret har avlägsnats. I sådana fall bör behandlingen inte avbrytas (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har allergisk dermatit (utbredd) rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

Dostitrering: Biverkningar (t. ex. högt blodtryck och hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens och försämring av extrapyramidala symtom, särskilt tremor, hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom) har observerats kort efter dosökning. En dosminskning kan motverka detta. I annat fall, har rivastigmin satts ut (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dos-relaterade, och kan uppträda särskilt vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symptom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Uttorkning kan vara associerat med allvarlig utgång.

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt. Kolinesterashämmare inklusive rivastigmin har förknippats med viktnedgång hos dessa patienter. Patientens vikt bör kontrolleras under behandlingen.

Om kraftig kräkning uppstår i samband med rivastigminbehandling skall lämplig dosjustering göras enligt dosrekommendationerna i avsnitt 4.2. Några fall med kraftiga kräkningar var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.8). Detta verkar inträffa särskilt efter dosökning eller vid höga doser av rivastigmin.

Försiktighet skall iakttas när rivastigmin ges till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8).

Elektrokardiogram QT-förlängning kan förekomma hos patienter som behandlas med vissa kolinesterashämmare inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för uppkomst av torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med redan existerande, eller en familjehistoria av, QTc-förlängning eller med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, benägenhet för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes. Klinisk övervakning (EKG) kan också krävas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rivastigmin kan ge upphov till ökad magsyrasekretion. Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med aktivt magsår eller duodenalt sår eller patienter som är predisponerade för dessa tillstånd.

Kolinesterashämmare skall ges med försiktighet till patienter som har haft astma eller obstruktiv lungsjukdom.

Kolinomimetika kan orsaka eller förvärra blåsobstruktion och kramper. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar.

Ett av innehållsämnen i Rivastigmine HEXAL oral lösning är natriumbensoat. Bensoesyra är lätt irriterande för hud, ögon och slemhinnor.

Behandling med rivastigmin till patienter med svår demens vid Alzheimers sjukdom eller svår demens vid Parkinsons sjukdom, andra typer av demens eller andra typer av nedsatt minnesfunktion (t. ex. åldersrelaterad kognitiv nedsättning) har inte undersökts, och användning i dessa patientgrupper rekommenderas därför inte.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller orsaka extrapyramidala symtom. Försämring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, onormal gång) och en ökad förekomst eller intensitet av tremor har observerats hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.8). Dessa tillstånd har lett till att rivastigmin har satts ut i några fall (t. ex. utsättande pga tremor 1,7% med rivastigmin mot 0% för placebo). Klinisk övervakning rekommenderas för dessa biverkningar.

Speciella patientgrupper

Patienter med kliniskt avsevärt nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Doseringsrekommendationer om titrering enligt individuell tolerans måste följas noggrant. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Rivastigmin kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

Patienter som väger under 50 kg kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar.

Rivastigmine HEXAL innehåller bensoat och natrium

Detta läkemedel innehåller 1 mg natriumbensoat i varje ml oral lösning.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium i varje ml oral lösning, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rivastigmin är en kolinesterashämmare och kan därför förstärka effekterna av muskelavslappnande medel av succinylkolintyp under narkos. Försiktighet rekommenderas därför vid val av anestesiläkemedel. Eventuell dosjustering eller tillfälligt avbrytande av behandlingen kan övervägas vid behov.

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga tilläggseffekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Tilläggseffekter som leder till bradykardi (vilket kan orsaka synkope) har rapporterats med kombinerad användning av flera olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara förknippade med den största risken, men rapporter har också mottagits rörande patienter som använder andra betablockerare. Försiktighet bör därför iaktas när rivastigmin kombineras med betablockerare och även andra medel mot bradykardi (t.ex. klass III-antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor vid förekomsten av torsades de pointes bör kombinationen av rivastigmin med QT-förlängnings- eller torsades de pointes-inducerande läkemedel som exempelvis antipsykosmedel, dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), bensamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin observeras med försiktighet och även klinisk övervakning (EKG) kan vara nödvändigt.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem observerades efter samtidig administrering av digoxin och rivastigmin.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmins metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hos dräktiga djur passerade rivastigmin och/eller metaboliter placenta. Det är inte känt om detta förekommer hos människor. Det saknas data från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Hos djur utsöndras rivastigmin i mjölk. Uppgift saknas om huruvida rivastigmin passerar över i modersmjölken. Kvinnor som tar rivastigmin bör därför inte amma.

Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmine observerades på fertilitet eller reproduktivitet hos råttor (se avsnitt 5.3). Effekter av rivastigmine på mänsklig fertilitet är inte kända.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av körförmågan eller förmågan att hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Rivastigmin har följaktligen mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet bedömas av behandlande läkare med avseende på körförmåga eller förmågan att använda komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (ADRs) är gastrointestinala och inkluderar illamående (38%) och kräkning (23%), särskilt under dositering. Kvinnliga patienter i kliniska studier drabbades oftare än manliga patienter av mag- tarmbiverkningar och viktnedgång.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade i tabell 1 och tabell 2 efter MedDRA-systemets klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna har definierats enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har rapporterats från patienter med Alzheimers sjukdom som behandlats med rivastigmin.

Tabell 1

Infektioner och infestationer Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism- och nutrition Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Anorexi Minskad aptit Dehydrering
Psykiska störningar Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Agitation Förvirring Oro Mardrömmar

Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Sömnlöshet Depression Hallucinationer Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Yrsel Huvudvärk Sömnighet Tremor Synkope Krampanfall Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom) Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Angina pectoris Hjärtarytmier (t. ex. bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer and takykardi) Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Mag- och duodenal sår Gastrointestinala blödningar Pankreatit Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.4).
Lever och gallvägar Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda levervärden Hepatit
Hud och subkutan vävnad Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Hyperhydros Hudutslag Klåda, allergisk dermatit (utbredd)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga Vanliga Mindre vanliga	Trötthet och asteni Olustkänsla Fall
Undersökningar Vanliga	Viktninskning

Följande ytterligare biverkningar har noterats vid användning av rivastigmin plåster: förvirring, pyrexia, minskad aptit, urininkontinens (vanliga), psykomotorisk hyperaktivitet (sällsynt), erytem, urtikaria, blåsor, allergisk dermatit (ej känt).

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar som utförts med Parkinson-patienter med demens som behandlats med rivastigmin kapslar.

Tabell 2

Metabolism och nutrition Vanliga Vanliga	Minskad aptit Dehydrering
Psykiska störningar Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Sömnlöshet Oro Rastlöshet Hallucination, visuell Depression Aggression
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Tremor Yrsel Sömnighet Huvudvärk Parkinsons sjukdom (försämring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Kugghjulsstelhet Dystoni Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Bradykardi Förmaksflimmer Atrioventrikulärblock Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl Vanliga Mindre vanliga	Hypertoni Hypotension
Magtarmkanalen Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad Vanliga Ingen känd frekvens	Hyperhidros Allergisk dermatit (utbredd)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Fall Trötthet och asteni Gångrubbning Parkinsonliknande gång

Följande ytterligare biverkningar har observerats i en studie med patienter med Parkinson-patienter med demens som behandlats med rivagistmin depotplåster: agitation (vanligt)

Tabell 3 visar patientantal och procent från en speciell 24 veckors klinisk prövning som utförts med rivastigmin hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom med biverkningar vilka kan tänkas reflektera försämring av parkinsonsymtom.

Tabell 3

Biverkningar som kan reflektera försämring av parkinsonsymtom hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totala antalet patienter studerade	362 (100)	179 (100)
Totala antalet patienter med biverkningar	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sjukdom (försämring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Saliv hypersekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Rörelserubbning	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gångrubbning	5 (1,4)	0
Muskelstelhet	1 (0,3)	0
Balanssvårigheter	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårds uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen.

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarinsymptom som observeras med måttliga förgiftningar såsom mios, blodvallning, digestionsrubbningar inklusive buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi, bronkialspasm och ökade bronkiala utsöndringar, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, lakrimation, hypotension och hypersekretion av saliv.

I mer allvarliga fall kan nikotineffekter såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillestånd med möjlig dödlig utgång utvecklas.

Efter marknadsgodkännande har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirring, hypertension, hallucinationer och illamående.

Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 1 timme och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att inga ytterligare rivastigmindoser ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Inledningsvis bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinerga nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylcholin som frisätts av funktionellt intakta kolinerga neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinergt medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylcholinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40% inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesteras-aktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med rivastigmin, var jämförbar med den som erhöles av AChE.

Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av rivastigmin har dokumenterats med tre oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som utvärderats med periodiska intervall under 6-månaders behandlingsperioder. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (Progressive Deterioration Scale, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomi etc. att göra).

De studerade patienterna hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10-24.

Patienterna har poolats från två flexibla dosstudier av sammanlagt tre pivotala 26-veckors multicenterstudier på patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens. Andelen patienter som uppvisar ett kliniskt relevant svar på behandlingen redovisas i Tabell 4 nedan. Kliniskt relevant förbättring i dessa studier definierades på förhand som minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, förbättring på CIBIC-Plus och minst 10% förbättring på PDS.

I samma tabell ges ytterligare en definition av svar på behandlingen. Den sekundära definitionen på svar krävde minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, ingen försämring på CIBIC-Plus och ingen försämring på PDS. Genomsnittlig faktisk daglig dos för de patienter som svarat på behandlingen i 6-12 mg-gruppen, som motsvarade denna definition, var 9,3 mg. Det är viktigt att notera att skalorna som använts vid denna indikation varierar och att direkta jämförelser av resultaten för olika terapeutiska medel inte är giltiga.

Tabell 4

	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)			
	Avsedda att behandlas		Sist utförda observation	
Mått på svar	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: minst 4 poängs förbättring	21***	12	25***	12

	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)			
	Avsedda att behandlas		Sist utförda observation	
Mått på svar	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
CIBIC-Plus: förbättring	29***	18	32***	19
PDS: förbättring med minst 10%	26***	17	30***	18
Minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog utan försämring på CIBIC-Plus and PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad kärnstudie och i dess 24 veckors öppna förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poängtal mellan 10-24. Effekt fastställdes genom två oberoende skattningsskalor som utvärderades vid regelbundna intervall under den 6 månader långa behandlingen som visas i Tabell 5 nedan: ADAS-Cog, ett mått på kognitiva funktioner och det globala måttet ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabell 5

Demens vid Parkinsons sjukdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings- skillnad p-värde jämförd mot placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings- skillnad p-värde jämförd mot placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.

² Medelvärden, kategorisk analys utförd med användning av van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Trots att effekt kunde visas vid behandling av hela studiegruppen, finns data som visade på effektivare behandling hos en subgrupp jämförd med placebo mot måttligt svår demens vid Parkinsons sjukdom. På samma sätt sågs en större behandlingseffekt hos de patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se Tabell 6).

Tabell 6

Demens vid Parkinsons Sjukdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Patienter med visuella hallucinationer		Patienter utan visuella hallucinationer	
ITT + RDO population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Utgångsläge ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Justerad behandlings- skillnad	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-värde jämförd med placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienter med måttligt svår demens (MMSE 10-17)		Patienter med lindrig demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Utgångsvärde ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Justerad behandlings- skillnad	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-värde jämförd med placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rivastigmin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens och för behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivastigmin absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 1 timme. Till följd av rivastigmins interaktion med målenzymet ökar biotillgängligheten cirka 1,5 gång mer än förväntat på grundval av dosökningen. Den absoluta biotillgängligheten efter en dos om 3 mg är cirka 36% ± 13%. Administrering av rivastigmin oral lösning tillsammans med föda fördröjer absorptionen (t_{max}) med 74 minuter och sänker C_{max} med 43% samt ökar AUC med cirka 9%.

Distribution

Proteinbindningen för rivastigmin är cirka 40%. Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning (halveringstid i plasma cirka 1 timme), via kolinesteras-medierad hydrolys till den dekarbamyleterade metaboliten. Denna metabolit uppvisar minimal hämning av acetylkolinesteras in vitro (<10%).

Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras av följande cytokroma isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Enligt djurstudier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmins metabolism. Total plasma clearance för rivastigmin var cirka 130 l/timme efter en 0,2 mg intravenös dos och minskade till 70 l/timme efter en 2,7 mg intravenös dos.

Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form; metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av C¹⁴-märkt rivastigmin observerades snabb och närmast fullständig elimination via njurarna (>90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av given dos återfinns i avföringen. Rivastigmin eller den dekarbamylerade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En farmakokinetisk populationsanalys visade att nikotinbruk ger en ökning av oral clearance för rivastigmin med 23 % hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter rivastigmin orala kapslar i doser på upp till 12 mg/dag.

Äldre patienter

Rivastigmins biotillgänglighet är högre hos äldre patienter än hos yngre, friska frivilliga försökspersoner, visar studier utförda på Alzheimer-patienter mellan 50 och 92 års ålder ingen förändring av biotillgängligheten med stigande ålder.

Nedsatt leverfunktion

C_{max} hos rivastigmin var cirka 60% högre och AUC var mer än två gånger så hög hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion än hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

C_{max} och AUC för rivastigmin var mer än två gånger så höga hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som hos friska personer; emellertid observerades inga förändringar i C_{max} och AUC hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser till råttor, mus och hund visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Det gick inte att få någon uppfattning om säkerhetsmarginalen för människa med utgångspunkt från de djurstudier som genomförts.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester *in vitro* och *in vivo* förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en dos 10 000 gånger högre än maximal klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt. Den största metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller någon genotoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier på möss och råttor vid den maximalt tolererade dosen, även om exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var lägre än den humana exponeringen. Efter normalisering till kroppsytan var exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter ungefär lika med den maximala rekommenderade humana dygnsdosen om 12 mg/dag. Vid jämförelse på dosnivå, uppnåddes en ca 6 gånger högre exponering hos djur vid den maximala humana dosen.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjölken hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I orala studier med han- och honråttor observerades inga negativa effekter av rivastigmin när det gäller fertilitet eller reproduktivitet hos vare sig föräldragenerationen eller föräldrarnas avkomma.

En potential för mild ögon/slemhinneirritation av rivastigmin identifierades i en kaninstudie.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Natriumbensoat (E211)
- Citronsyra
- Natriumcitrat
- Kinolingult (E104)
- Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Rivastigmine HEXAL oral lösning skall användas inom 1 månad efter att flaskan har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla.

Förvara flaskan stående.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ III bärnstensfärgad glasflaska med barnsäkert lock. Inne i flaskan finns ett smalt plaströr som sitter fast i en självhäftande propp i flaskhalsen. 50 ml och 120 ml flaska. Lösningen är förpackad tillsammans med en doseringsspruta förpackad i ett plaströr.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förskrivna mängden skall sugas upp från flaskan med hjälp av medföljande doseringsspruta.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-12-11
Datum för den första förnyelsen: 2014-07-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Hårda kapslar

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Oral lösning

Novartis HEXALPharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Tyskland

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande förändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datumen för att lämna in PSUR och RHP infaller samtidigt kan de lämnas in tillsammans.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller rivastigmin 1,5 mg (som vätetartratsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar

56 hårda kapslar

112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas. Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller rivastigmin 3 mg (som vätetartratsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda kapslar

56 hårda kapslar

112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas. Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller rivastigmin 4,5 mg (som vätetartratsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda kapslar

56 hårda kapslar

112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas. Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller rivastigmin 6 mg (som vätetartratsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda kapslar

56 hårda kapslar

112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas. Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårda kapslar

rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR GLASFLASKA
ETIKETT FÖR GLASFLASKA**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oral lösning

rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 2 mg rivastigmin (som väteartratsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

50 ml oral lösning

120 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Efter öppnande: 1 månad

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla.
Förvara flaskan stående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enbart för kartong
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Enbart för kartong

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Enbart för kartong

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårda kapslar

Rivastigmine HEXAL 3 mg hårda kapslar

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårda kapslar

Rivastigmine HEXAL 6 mg hårda kapslar

rivastigmin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rivastigmine HEXAL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rivastigmine HEXAL
3. Hur du tar Rivastigmine HEXAL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivastigmine HEXAL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rivastigmine HEXAL är och vad det används för

Den aktiva substansen i Rivastigmine HEXAL är rivastigmin.

Rivastigmin hör till en grupp av substanser som kallas kolinesterashämmare. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens som orsakats av Parkinsons sjukdom dör vissa nervceller i hjärnan, vilket leder till låga nivåer av neurotransmittorn acetylcholin (en substans som gör det möjligt för hjärncellerna att kommunicera inbördes). Rivastigmin blockerar de enzymer som bryter ned acetylcholin: acetylcholinesteras och butyrylcholinesteras. Genom att blockera dessa enzymer möjliggör Rivastigmine HEXAL att acetylcholin-nivåerna i hjärnan ökar, vilket bidrar till att minska symtomen på Alzheimers sjukdom och demens vid Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin HEXAL används för behandling av vuxna patienter med lätt till måttlig Alzheimers demens, en progressiv hjärnsjukdom som gradvis påverkar minnet, den intellektuella förmågan och beteendet. Kapslar och oral lösning kan även användas för behandling av demens hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rivastigmine HEXAL

Ta inte Rivastigmine HEXAL

- om du är allergisk mot rivastigmin (den aktiva ingrediensen i Rivastigmine HEXAL) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tidigare har haft reaktioner som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och ta inte Rivastigmin HEXAL.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Rivastigmine HEXAL

- om du har, eller någon gång har haft en hjärtsjukdom såsom oregelbundna eller långsamma hjärtslag, QTc-förlängning, en familjehistoria av QTc-förlängning, torsade de pointes, eller om

- du har en låg nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
- om du har, eller någon gång har haft, svårigheter med att urinera.
- om du har, eller någon gång har haft, kramper.
- om du har, eller någon gång har haft, astma eller allvarliga luftvägsbesvär.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt njurfunktion.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt leverfunktion.
- om du lider av skakningar.
- om du har låg kroppsvikt.
- om du får reaktioner från mage eller tarm som t.ex. illamående, kräkningar och diarré. Du kan bli uttorkad (förlora för mycket vätska) om kräkningar eller diarré pågår under en längre tid.

Om något av ovanstående stämmer in på dig kan din läkare behöva kontrollera dig noggrannare när du behandlas med detta läkemedel.

Om du inte har använt Rivastigmine HEXAL under mer än tre dagar, tag då inte nästa dos förrän du talar med din läkare.

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Rivastigmin HEXAL för pediatrik behandling av Alzheimers sjukdom.

Andra läkemedel och Rivastigmin HEXAL

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Rivastigmine HEXAL bör inte ges samtidigt med andra läkemedel som har liknande effekt som Rivastigmine HEXAL. Rivastigmine HEXAL kan påverka andra antikolinergiska läkemedel (läkemedel mot magkramper eller krampanfall, läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom eller läkemedel för att förhindra åksjuka).

Rivastigmine HEXAL bör inte ges samtidigt med metoklopramid (ett läkemedel som används för att behandla och förebygga illamående och kräkningar). Att ta dessa två läkemedel tillsammans kan orsaka problem som exempelvis stelhet i ben och armar samt darrande händer.

Om du ska opereras ska du tala om för läkaren att du tar Rivastigmine HEXAL innan du får bedövningsmedel eller narkos, eftersom Rivastigmine HEXAL kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande medel under narkos.

Försiktighet bör iakttas när Rivastigmin HEXAL tas tillsammans med betablockerare (läkemedel som exempelvis atenolol som används för att behandla högt blodtryck, kärlkramp och andra hjärtsjukdomar). Att ta dessa två läkemedel tillsammans kan orsaka problem som exempelvis långsam hjärtrytm (bradykardi) och leda till svimning eller medvetandeförlust.

Var försiktig när Rivastigmin HEXAL tas tillsammans med andra läkemedel som kan påverka din hjärtrytm eller ditt hjärtas elektriska system (QT-förlängning).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid måste fördelarna med att använda Rivastigmin HEXAL vägas mot möjliga effekter på ditt ofödda barn. Rivastigmin HEXAL bör inte användas under graviditet om inte särskilt behov föreligger.

Du som tar Rivastigmin skall ska inte amma när du står på behandling med Rivastigmine HEXAL.

Körförmåga och användning av maskiner

Läkaren kommer att tala om för dig om du kan köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt när du har denna sjukdom. Rivastigmine HEXAL kan förorsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller då dosen höjs. Om du känner dig yr eller sömnig, skall du inte köra bil, använd inte maskiner och utför inte några andra uppgifter som kräver din uppmärksamhet.

3. Hur du tar Rivastigmine HEXAL

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar . Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur startar man behandlingen

Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos Rivastigmine HEXAL du skall ta.

- Behandlingen påbörjas vanligen med en låg dos.
- Läkaren kommer att gradvis öka dosen beroende på vilken effekt du får av behandlingen.
- Högsta dos är 6 mg två gånger dagligen.

Din läkare kommer att regelbundet utvärdera om behandlingen har önskad effekt. Din läkare kommer också att kontrollera din vikt under behandlingen med denna medicin.

Om du inte har tagit Rivastigmine HEXAL på mer än tre dagar, ta inte nästa dos innan du har talat med din läkare.

Hur du tar läkemedlet

- Tala om för din vårdgivare att du tar Rivastigmine HEXAL.
- För att medicinen skall göra nytta, ta den varje dag.
- Ta Rivastigmine HEXAL två gånger per dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen, tillsammans med mat.
- Svälj kapslarna hela tillsammans med vatten.
- Öppna eller krossa inte kapslarna.

Om du har tagit för stor mängd av Rivastigmine HEXAL

Om du oavsiktligt har tagit mer Rivastigmine HEXAL än avsett, tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk hjälp. En del patienter som av misstag har intagit för mycket Rivastigmine HEXAL har känt sig illamående och fått kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtrytm och svimning kan också förekomma.

Om du har glömt att ta Rivastigmine HEXAL

Om du glömt att ta en dos Rivastigmine HEXAL, vänta till nästa doseringstillfälle och ta då nästa dos på den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det är troligt att du kommer att få fler biverkningar när du påbörjar behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid medicinen.

Mycket vanligt (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Yrsel
- Minskad aptit
- Problem med magen som t.ex. illamående, kräkningar och diarré

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Oro
- Svettning
- Huvudvärk
- Halsbränna
- Viktförlust
- Magont
- Känsla av upprördhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet eller känsla av förvirring
- Minskad aptit
- Mardrömmar

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Depression
- Sömnsvårigheter,
- Svimning och att oavsiktligt falla
- Förhöjda levervärden

Sällsynta (kan påverka upp till 1 av 1000 personer)

- Ont i bröstet
- Hudutslag, klåda
- Kramper (anfall)
- Mag- eller tarmsår

Mycket sällsynta (kan påverka upp till 1 av 10 000 personer)

- Högt blodtryck
- Urinvägsinfektion
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Störningar i hjärtrytmen (både snabb och långsam hjärtrytm)
- Mag-tarmblödning (visar sig som blod i avföringen eller vid kräkning)
- Inflammation i bukspottkörteln (tecken på det innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte fastslås från tillgänglig data)

- Kraftig kräkning som kan leda till bristningar i matstrupen
- Uttorkning (vätskeförlust)
- Rubbningar i leverfunktionen (gulfärgad hud, gulfärgade ögonvitor, onormalt mörk urin eller oförklarligt illamående, oförklarlig kräkning, trötthet och aptitförlust)
- Aggressivitet, känsla av rastlöshet
- Oregelbunden hjärtrytm
- Pisa-syndrom (ett tillstånd som involverar ofrivillig muskelkontraktion med onormal böjning av kropp och huvud i sidled)

Patienter med demens med Parkinsons sjukdom

Dessa patienter upplever oftare vissa biverkningar samt också vissa ytterligare biverkningar:

Mycket vanligt (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Darrighet
- Svimning
- Ramla oavsiktligt

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Oro
- Rastlöshet
- Långsam och snabb hjärtrytm
- Sömnsvårigheter
- För mycket saliv och uttorkning
- Onormalt långsamma eller okontrollerade rörelser
- Försämring av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – såsom muskelstelhet, svårt att röra sig och muskelsvaghet

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (hög aktivitetsnivå, rastlöshet)

Ytterligare biverkningar som har setts med depotplåster och som kan inträffa med kapslarna:

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Feber
- Svår förvirring
- Urininkontinens (oförmåga att kontrollera urin)

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (hög aktivitetsnivå, rastlöshet)

Ej känt (frekvensen kan inte bestämmas med hjälp av tillgänglig data)

- Allergisk reaktion på platsen där plåstret användes, som till exempel blåsor eller hudinflammation.

Om du får någon av dessa biverkningar ska du ta kontakt med din läkare eftersom du kan behöva medicinsk hjälp.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rivastigmine HEXAL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret, flasketiketten och kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonal hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivastigmin.
- Övriga innehållsämnen är hypromellos, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid, gelatin, gul järnoxid, röd järnoxid, titandioxid och shellack.

Varje Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsel innehåller 1,5 mg rivastigmin.
Varje Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsel innehåller 3 mg rivastigmin.
Varje Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsel innehåller 4,5 mg rivastigmin.
Varje Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsel innehåller 6 mg rivastigmin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Rivastigmine HEXAL 1,5 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med gult lock och gul underdel med röd inskrift "RIV 1,5 mg" på underdelen.
- Rivastigmine HEXAL 3 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med orange lock och orange underdel med röd inskrift "RIV 3 mg" på underdelen.
- Rivastigmine HEXAL 4,5 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och röd underdel med vit inskrift "RIV 4,5 mg" på underdelen.
- Rivastigmine HEXAL 6 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och orange underdel med röd inskrift "RIV 6 mg" på underdelen.

Dessa är förpackade i blisters, tillgängligt i tre olika förpackningsstorlekar (28, 56 och 112 kapslar). Alla förpackningsstorlekar kanske inte marknadsförs i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

HEXAL GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Hrvatska

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml oral lösning rivastigmin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rivastigmine HEXAL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rivastigmine HEXAL
3. Hur du tar Rivastigmine HEXAL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivastigmine HEXAL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rivastigmine HEXAL är och vad det används för

Den aktiva substansen i Rivastigmine HEXAL är rivastigmin.

Rivastigmin hör till en grupp av substanser som kallas kolinesterashämmare. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens som orsakats av Parkinsons sjukdom dör vissa nervceller i hjärnan, vilket leder till låga nivåer av neurotransmittorn acetylcholin (en substans som gör det möjligt för hjärncellerna att kommunicera inbördes). Rivastigmin blockerar de enzymer som bryter ned acetylcholin: acetylcholinesteras och butyrylcholinesteras. Genom att blockera dessa enzymer möjliggör Rivastigmine Sandoz att acetylcholinnivåerna i hjärnan ökar, vilket bidrar till att minska symtomen på Alzheimers sjukdom och demens vid Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin HEXAL används för behandling av vuxna patienter med lätt till måttlig Alzheimers demens, en progressiv hjärnsjukdom som gradvis påverkar minnet, den intellektuella förmågan och beteendet. Kapslar och oral lösning kan även användas för behandling av demens hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rivastigmine HEXAL

Ta inte Rivastigmine HEXAL

- om du är allergisk mot rivastigmin (den aktiva ingrediensen i Rivastigmine HEXAL) eller något annat innehållsämne i Rivastigmine HEXAL (anges i avsnitt 6).
- om du tidigare har haft reaktioner som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och ta inte Rivastigmin HEXAL.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Rivastigmine HEXAL

- om du har, eller någon gång har haft en hjärtsjukdom såsom oregelbundna eller långsamma hjärtslag, QTc-förlängning, en familjehistoria av QTc-förlängning, torsade de pointes, eller om

- du har en låg nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
- om du har, eller någon gång har haft, svårigheter med att urinera.
- om du har, eller någon gång har haft, kramper.
- om du har, eller någon gång har haft, astma eller allvarliga luftvägsbesvär.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt njurfunktion.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt leverfunktion.
- om du lider av skakningar.
- om du har låg kroppsvikt.
- om du får reaktioner från mage eller tarm som t.ex. illamående, kräkningar och diarré. Du kan bli uttorkad (förlora för mycket vätska) om kräkningar eller diarré pågår under en längre tid.

Om något av ovanstående stämmer in på dig kan din läkare behöva kontrollera dig noggrannare när du behandlas med detta läkemedel.

Om du inte har använt Rivastigmine HEXAL under mer än tre dagar, tag då inte nästa dos förrän du talat med din läkare.

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Rivastigmin HEXAL för pediatrik behandling av Alzheimers sjukdom.

Andra läkemedel och Rivastigmin HEXAL

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Rivastigmine HEXAL bör inte ges samtidigt med andra läkemedel som har liknande effekt som Rivastigmine HEXAL. Rivastigmine HEXAL kan påverka andra antikolinergiska läkemedel (läkemedel mot magkramper eller krampanfall, läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom eller läkemedel för att förhindra åksjuka).

Rivastigmine HEXAL bör inte ges samtidigt med metoklopramid (ett läkemedel som används för att behandla och förebygga illamående och kräkningar). Att ta dessa två läkemedel tillsammans kan orsaka problem som exempelvis stelhet i ben och armar samt darrande händer.

Om du ska opereras ska du tala om för läkaren att du tar Rivastigmine HEXAL innan du får bedövningsmedel eller narkos, eftersom Rivastigmine HEXAL kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande medel under narkos.

Försiktighet bör iakttas när Rivastigmin HEXAL tas tillsammans med betablockerare (läkemedel som exempelvis atenolol som används för att behandla högt blodtryck, kärlkramp och andra hjärtsjukdomar). Att ta dessa två läkemedel tillsammans kan orsaka problem som exempelvis långsam hjärtrytm (bradykardi) och leda till svimning eller medvetandeförlust.

Var försiktig när Rivastigmin HEXAL tas tillsammans med andra läkemedel som kan påverka din hjärtrytm eller ditt hjärtas elektriska system (QT-förlängning).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid måste fördelarna med att använda Rivastigmin HEXAL vägas mot möjliga effekter på ditt ofödda barn. Rivastigmin HEXAL bör inte användas under graviditet om inte särskilt behov föreligger.

Du som tar Rivastigmin skall ska inte amma när du står på behandling med Rivastigmine HEXAL.

Körförmåga och användning av maskiner

Läkaren kommer att tala om för dig om du kan köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt när du har denna sjukdom. Rivastigmine HEXAL kan förorsaka yrsel och sömnighet, särskilt i början av behandlingen eller då dosen höjs. Om du känner dig yr eller trött skall du inte köra bil, hantera maskiner eller utföra uppgifter som kräver att du är uppmärksam.

Rivastigmine HEXAL innehåller bensoat och natrium

Detta läkemedel innehåller 1 mg natriumbensoat i varje ml oral lösning.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium i varje ml oral lösning, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Rivastigmine HEXAL

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur startar man behandlingen

Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos Rivastigmine HEXAL du ska ta.

- Behandlingen påbörjas vanligen med en låg dos.
- Läkaren kommer att gradvis öka dosen beroende på vilken effekt du får av behandlingen.
- Högsta dos är 6 mg (motsvarar 3 ml) två gånger dagligen.

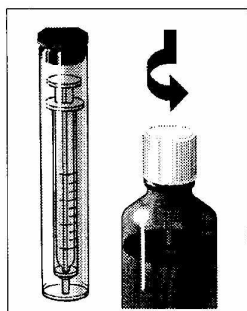
Din läkare kontrollerar regelbundet om läkemedlet är effektivt. Din läkare kommer också att kontrollera din vikt under behandlingen med denna medicin.

Om du inte har tagit Rivastigmine HEXAL på mer än tre dagar, ta inte nästa dos innan du har talat med din läkare.

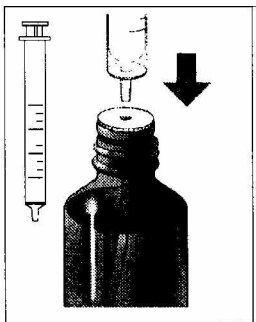
Hur du tar läkemedlet

- Tala om för din vårdgivare att du tar Rivastigmine HEXAL.
- För att medicinen ska göra nytta, ta den varje dag.
- Ta Rivastigmine HEXAL två gånger per dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen, tillsammans med mat.

Hur du använder läkemedlet



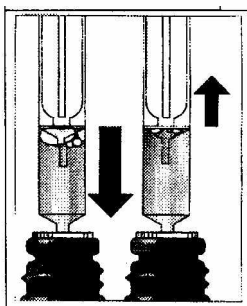
1. Hur flaskan och sprutan förbereds
 - Ta ut sprutan ur skyddshylsan
 - Öppna flaskan genom att trycka ner den barnsäkra skruvkorken och vrida motsols



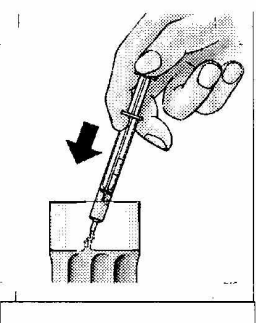
2. Hur sprutan sätts i flaskan
 - Tryck ned sprutspetsen i hålet i den vita proppen.



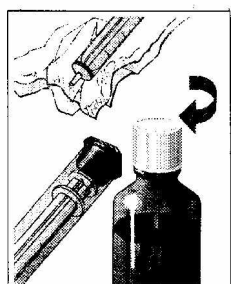
3. Hur sprutan fylls
 - Dra upp sprutkolven tills den når rätt graderingsstreck för dosen som din läkare har förskrivit



4. Hur bubblor avlägsnas
 - Tryck ned och dra upp kolven några gånger så att eventuella stora bubblor avlägsnas.
 - Om några få mindre bubblor finns kvar har det ingen betydelse och kommer inte att påverka dosmängden.
 - Kontrollera att dosen fortfarande är rätt.
 - Ta sedan bort sprutan från flaskan.



5. Hur läkemedlet tas
 - Drink läkemedlet direkt ur sprutan.
 - Du kan också blanda ut läkemedlet i ett glas vatten. Rör om och drink hela blandningen.



6. Efter användning av sprutan
 - Torka av utsidan av sprutan med en ren servett.
 - Lägg sedan tillbaka sprutan i skyddshylsan.
 - Sätt på den barnsäkra skruvkorken igen och stäng ordentligt.

Om du har tagit för stor mängd av Rivastigmine HEXAL

Om du oavsiktligen har tagit mer Rivastigmine HEXAL än avsett, tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk hjälp. En del patienter som av misstag har intagit för mycket Rivastigmine HEXAL har blivit illamående och fått kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtrytm och svimning kan också förekomma.

Om du har glömt att ta Rivastigmine HEXAL

Om du glömt att ta en dos Rivastigmine HEXAL, vänta till nästa doseringstillfälle och ta då nästa dos på den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det är troligt att du kommer att få fler biverkningar när du påbörjar behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid medicinen.

Mycket vanligt (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Yrsel
- Minskad aptit
- Problem med magen som t.ex. illamående, kräkningar och diarré

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Oro
- Svette
- Huvudvärk
- Halsbränna
- Viktförlust
- Magont
- Känsla av upprördhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet eller känsla av förvirring
- Minskad aptit
- Mardrömmar

Mindre vanliga

- Depression
- Sömnsvårigheter,
- Svimning och att oavsiktligt falla
- Förhöjda levervärden

Sällsynta (kan påverka upp till 1 av 1000 personer)

- Ont i bröstet
- Hudutslag, klåda
- Kramper (anfall)
- Mag- eller tarmsår

Mycket sällsynta (kan påverka upp till 1 av 10 000 personer)

- Högt blodtryck
- Urinvägsinfektion
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Störningar i hjärtrytm (både snabb och långsam hjärtrytm)
- Mag-tarmblödning (visar sig som blod i avföringen eller vid kräkning)
- Inflammation i bukspottkörteln (tecken på det innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte fastslås från tillgänglig data)

- Kraftig kräkning som kan leda till bristningar i matstruben
- Uttorkning (vätskeförlust)
- Rubbningar i leverfunktionen (gulfärgad hud, gulfärgade ögonvitor, onormalt mörk urin eller oförklarligt illamående, oförklarlig kräkning, trötthet och aptitförlust)
- Aggressivitet, känsla av rastlöshet
- Oregelbunden hjärtrytm
- Pisa-syndrom (ett tillstånd som involverar ofrivillig muskelkontraktion med onormal böjning av kropp och huvud i sidled)

Patienter med demens med Parkinsons sjukdom

Dessa patienter upplever oftare vissa biverkningar samt också vissa ytterligare biverkningar:

Mycket vanligt (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Darrighet
- Svimming
- Ramla oavsiktligt

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Oro
- Rastlöshet
- Långsam och snabb hjärtrytm
- Sömnsvårigheter
- För mycket saliv och uttorkning
- Onormalt långsamma eller okontrollerade rörelser
- Försämring av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – såsom muskelstelhet, svårt att röra sig och muskelsvaghet

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (hög aktivitetsnivå, rastlöshet)

Ytterligare biverkningar som har setts med depotplåster och som kan inträffa med oral lösning:

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Feber
- Svår förvirring
- Urininkontinens (oförmåga att kontrollera urin)

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Lågt blodtryck
- Hyperaktivitet (hög aktivitetsnivå, rastlöshet)

Ej känt (frekvensen kan inte bestämmas med hjälp av tillgänglig data)

- Allergisk reaktion på platsen där plåstret användes, som till exempel blåsor eller hudinflammation.

Om du får någon av dessa biverkningar ska du ta kontakt med din läkare eftersom du kan behöva medicinsk hjälp.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rivastigmine HEXAL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flasketiketten och kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C. Får ej förvaras i frys- eller kylskåp.

Förvara flaskan stående.

Använd Rivastigmine HEXAL oral lösning inom 1 månad efter det flaskan öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivastigmin. 1 ml innehåller rivastigmin väteatratsalt motsvarande rivastigmin 2 mg.
- Övriga innehållsämnen är: natriumbensoat, citronsyra, natriumcitrat, kinolingult (E104) och renat vatten. Se avsnitt 2 ”Rivastigmine Hexal innehåller bensoat och natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rivastigmine HEXAL oral lösning tillhandahålls i 50 ml och 120 ml som en klar, gulaktig lösning (2 mg/ml) i en barnstensfärgad glasflaska med barnsäkert lock. Inne i glasflaskan finns ett smalt plaströr som sitter fast i en självhäftande propp i flaskhalsen. Med den orala lösningen följer en doseringsspruta i plastbehållare.

Innehavare av godkännande för försäljning

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tyskland

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτς 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Hrvatska

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för rivastigmin är PRAC:s slutsatser följande:

Baserat på litteraturdata som tyder på ett orsakssamband mellan rivastigmin och pleurototonus som rapporterar antingen positiv dechallenge och/eller återinsättning, inklusive ett dos-effekt-förhållande i vissa fall och med hänsyn till en potentiell klasseffekt, rekommenderas att produktinformationen för produkter som innehåller rivastigmin ändras så att den inkluderar biverkningen "pleurototonus", även känt som Pisa-syndrom.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för rivastigmin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller rivastigmin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.