

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratat motsvarande rivastigmin 1,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Kapsel med vitt lock präglad med "R" och vit underdel präglad med "1,5".

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.

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 mg 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 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 patienten har gynnsam effekt av behandlingen. 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 underhållsbehandlingen efter 3 månaders dosering

givit patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt inte längre föreligger. Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses 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 några 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 bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts (se avsnitt 4.3).

Barn:

Rivastigmin rekommenderas inte till barn.

4.3 Kontraindikationer

Användningen av detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra karbamatderivat eller mot något av de hjälpämnen som ingår i beredningsformen.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 symtom 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.

Likt andra kolinomimetika skall försiktighet iaktas när rivastigmin ges till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8).

Likt andra kolinerga substanser kan rivastigmin 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 inducera 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.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera 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 signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Rivastigmine Teva 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 muskelavslappnande medel av succinylkolintyp under narkos.

På grund av dess farmakodynamiska effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika.

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

För rivastigmin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Inga effekter på fertilitet eller fosterutveckling har observerats på råttor och kanin, utom vid doser relaterade till toxicitet hos modern. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet

bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna 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.

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

Biverkningarna i tabell 1 är listade enligt MedDRA-systemet för organklass och frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexia
Ingen känd frekvens	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Agitation
Vanliga	Förvirring
Vanliga	Oro
Mindre vanliga	Sömnlöshet
Mindre vanliga	Depression
Mycket sällsynta	Hallucinationer
Ingen känd frekvens	Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Tremor
Mindre vanliga	Synkope
Sällsynta	Krampanfall
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
Hjärtat	
Sällsynta	Angina pectoris

Mycket sällsynta	Hjärartarytmier (t ex bradykardi, atriventrikulärblock, förmaksflimmer och takykardi)
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Sällsynta	Mag och duodenalsår
Mycket sällsynta	Gastointestinala blödningar
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Vissa fall med kraftiga kräkning var förenad med esofagusruptur (se avsnitt 4.4)
Lever- och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhindros
Sällsynta	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Olustkänsla
Sällsynta	Fall
Undersökningar	
Vanliga	Viktminskning

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats hos rivastigminbehandlade patienter med demens vid Parkinsons sjukdom .

Tabell 2

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexia
Vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet

Vanliga	Oro
Vanliga	Rastlöshet
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnhighet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Försämring av Parkinsons sjukdom
Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Mindre vanliga	Dystoni
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi
Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Mindre vanliga	Atrioventrikulärblock
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Vanliga	Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Muskulosketala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelstelhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gångrubbning

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 fördefinierade biverkningar som 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 studerade patienter	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)
Muskoskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

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. Symtom som uppträtt i vissa fall av överdosering har bl.a varit illamående, kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. På grund av den hos kolinesterashämmare kända vagotona effekten kan bradykardi och/eller synkope uppträda. Intag av 46 mg skedde i ett fall, men med traditionell behandling återhämtade sig patienten helt inom 24 timmar.

Behandling

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. Initialt 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: 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 (ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (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 ekonomin 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 främst 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 behandla		Sist utförda observation	
Mått på svar	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	Placebo
	6–12 mg		6–12 mg	
	N=473	N=472	N=379	N=444
ADAS-Cog: minst 4 poängs	21***	12	25***	12

förbättring				
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 och 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 grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng 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. ADASCog, 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	2,88 ¹		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,001 ¹		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	3,54 ¹		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,001 ¹		<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 studiepopulationen, 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 patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se tabell 6).

Tabell 6

Demens vid Parkinsons	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
------------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

sjukdom	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivastigmin absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 1 timme. Till följd av rivastigmis 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 acetylkolinesteras *in vitro* (<10 %). Enligt djurstudier och *in vitro*-studier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmis 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.

Utsöndring

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.

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.

Patienter med 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.

Patienter med 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 går 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.

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kollodial kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Titandioxid (E171)
Gelatin
Bläck för prägning - Svart S-1-17822/S-1-17823
Shellack – 45 %
Svart järnoxid
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- HDPE-burk med lock av polypropen med induktionsförsegling: 250 kapslar
- 28, 56 eller 112 kapslar i PVC/Alu tryckblister
- 50x1 kapslar i PVC/Alu tryckblister, perforerad endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17/04/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratat motsvarande rivastigmin 3 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Kapsel med gråorange lock präglad med "R" och gråorange underdel präglad med "3".

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

Administrering: 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.

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 mg 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 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 patienten har gynnsam effekt av behandlingen. 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 underhållsbehandlingen efter 3 månaders dosering

givit patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt inte längre föreligger. Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses 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 några 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 bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts (se avsnitt 4.4).

Barn:

Rivastigmin rekommenderas inte till barn.

4.3 Kontraindikationer

Användningen av detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra karbamatderivat eller mot något av de hjälpämnen som ingår i beredningsformen.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 symtom 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.

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

Likt andra kolinerga substanser kan rivastigmin 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 inducera 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.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera 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 signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Rivastigmine Teva 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 muskelavslappnande medel av succinylkolintyp under narkos.

På grund av dess farmakodynamiska effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika.

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

För rivastigmin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Inga effekter på fertilitet eller fosterutveckling har observerats på råttor och kanin, utom vid doser relaterade till toxicitet hos modern. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet

bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna 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 viktminskning.

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

Biverkningarna i tabell 1 är listade enligt MedDRA-systemet för organklass och frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexia
Ingen känd frekvens	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Agitation
Vanliga	Förvirring
Vanliga	Oro
Mindre vanliga	Sömnlöshet
Mindre vanliga	Depression
Mycket sällsynta	Hallucinationer
Ingen känd frekvens	Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Tremor
Mindre vanliga	Synkope
Sällsynta	Krampanfall
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
Hjärtat	
Sällsynta	Angina pectoris
Mycket sällsynta	Hjärartarytmier (t ex bradykardi, atriventrikulärblock,

	förmaksflimmer och takykardi)
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Sällsynta	Mag och duodenalsår
Mycket sällsynta	Gastointestinala blödningar
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Vissa fall med kraftiga kräkningar var förenad med esofagusruptur (se avsnitt 4.4)
Lever- och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhindros
Sällsynta	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Olustkänsla
Sällsynta	Fall
Undersökningar	
Vanliga	Viktninskning

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats hos rivastigminbehandlade patienter med demens vid Parkinsons sjukdom.

Tabell 2

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexia
Vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet

Vanliga	Oro
Vanliga	Rastlöshet
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnhighet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Försämring av Parkinsons sjukdom
Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Mindre vanliga	Dystoni
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi
Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Mindre vanliga	Atrioventrikulärblock
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Vanliga	Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Muskulosketala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelstelhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gångrubbning

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 fördefinierade biverkningar som 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 studerade patienter	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)
Muskoskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

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. Symtom som uppträtt i vissa fall av överdosering har bl a varit illamående, kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. På grund av den hos kolinesterashämmare kända vagotona effekten kan bradykardi och/eller synkope uppträda. Intag av 46 mg skedde i ett fall, men med traditionell behandling återhämtade sig patienten helt inom 24 timmar.

Behandling

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. Initialt 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: Kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinerga nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkinolin 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 acetylkinolinesteras (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 (ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (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 ekonomin 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 främst 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 behandla		Sist utförda observation	
Mått på svar	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	Placebo
	6–12 mg		6–12 mg	
	N=473	N=472	N=379	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 och 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 grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng 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	2,881		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,0011		0,0072	
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	3,541		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,0011		<0,0012	

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 studiepopulationen, 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 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	4,271		2,091	
p-värde jämförd med placebo	0,0021		0,0151	
	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	4,731		2,141	
p-värde jämförd med placebo	0,0021		0,0101	

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

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 acetylkolinesteras *in vitro* (<10 %). Enligt djurstudier och *in vitro*-studier 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.

Utsöndring

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.

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.

Patienter med 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.

Patienter med 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 går 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.

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kollodial kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin
Bläck för prägning - Svart S-1-17822/S-1-17823
Shellack – 45 %
Svart järnoxid
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- HDPE-burk med lock av polypropen med induktionsförsegling: 250 kapslar
- 28, 56 eller 112 kapslar i PVC/Alu tryckblistor
- 50x1 kapslar i PVC/Alu tryckblistor, perforerad endosblistor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17/04/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratat motsvarande rivastigmin 4,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Kapsel med orange lock präglad med "R" och orange underdel präglad med "4,5"

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

Administrering: 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.

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 mg 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 dosnivå.

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 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 patienten har gynnsam effekt av behandlingen. 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 underhållsbehandlingen efter 3 månaders dosering

givit patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt inte längre föreligger. Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses 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 några 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 bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts (se avsnitt 4.4).

Barn:

Rivastigmin rekommenderas inte till barn.

4.3 Kontraindikationer

Användningen av detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra karbamatderivat eller mot något av de hjälpämnen som ingår i beredningsformen.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 symtom 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.

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

Likt andra kolinerga substanser kan rivastigmin 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 inducera 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.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera 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 signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Rivastigmine Teva 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 muskelavslappnande medel av succinylkolintyp under narkos.

På grund av dess farmakodynamiska effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika.

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

För rivastigmin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Inga effekter på fertilitet eller fosterutveckling har observerats på råttor och kanin, utom vid doser relaterade till toxicitet hos modern. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet

bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna 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 viktminskning.

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

Biverkningarna i tabell 1 är listade enligt MedDRA-systemet för organklass och frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexia
Ingen känd frekvens	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Agitation
Vanliga	Förvirring
Vanliga	Oro
Mindre vanliga	Sömnlöshet
Mindre vanliga	Depression
Mycket sällsynta	Hallucinationer
Ingen känd frekvens	Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Tremor
Mindre vanliga	Synkope
Sällsynta	Krampanfall
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
Hjärtat	
Sällsynta	Angina pectoris
Mycket sällsynta	Hjärartarytmier (t ex bradykardi, atriventrikulärblock,

	förmaksflimmer och takykardi)
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Sällsynta	Mag och duodenalsår
Mycket sällsynta	Gastointestinala blödningar
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Vissa fall med kraftiga kräkning var förenad med esofagusruptur (se avsnitt 4.4)
Lever- och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhindros
Sällsynta	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Olustkänsla
Sällsynta	Fall
Undersökningar	
Vanliga	Viktninskning

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats hos rivastigminbehandlade patienter med demens vid Parkinsons sjukdom.

Tabell 2

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexia
Vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet

Vanliga	Oro
Vanliga	Rastlöshet
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnhighet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Försämring av Parkinsons sjukdom
Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Mindre vanliga	Dystoni
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi
Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Mindre vanliga	Atrioventrikulärblock
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Vanliga	Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Muskulosketala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelstelhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gångrubbnig

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 fördefinierade biverkningar som 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 studerade patienter	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)
Muskoskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

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. Symtom som uppträtt i vissa fall av överdosering har bl.a varit illamående, kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. På grund av den hos kolinesterashämmare kända vagotona effekten kan bradykardi och/eller synkope uppträda. Intag av 46 mg skedde i ett fall, men med traditionell behandling återhämtade sig patienten helt inom 24 timmar.

Behandling

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. Initialt 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: 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 (ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (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 ekonomin 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 främst 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 behandla		Sist utförda observation	
Mått på svar	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	Placebo
	6–12 mg		6–12 mg	
	N=473	N=472	N=379	N=444
ADAS-Cog: minst 4 poängs	21***	12	25***	12

förbättring				
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 och 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 grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng 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. ADASCog, 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	2,881		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,0011		0,0072	
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	3,541		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,0011		<0,0012	

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 studiepopulationen, 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 patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se tabell 6).

Tabell 6

Demens vid Parkinsons	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
------------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

sjukdom	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	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	4,271		2,091	
p-värde jämförd med placebo	0,0021		0,0151	
	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	4,731		2,141	
p-värde jämförd med placebo	0,0021		0,0101	

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

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 acetylkolinesteras *in vitro* (<10 %). Enligt djurstudier och *in vitro*-studier 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.

Utsöndring

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.

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.

Patienter med 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.

Patienter med 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 går 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.

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 bröstmjolk hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kollodial kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin
Bläck för prägling - Svart S-1-17822/S-1-17823
Shellack – 45%
Svart järnoxid
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- HDPE-burk med lock av polypropen med induktionsförsegling: 250 kapslar
- 28, 56 eller 112 kapslar i PVC/Alu tryckblister
- 50x1 kapslar i PVC/Alu tryckblister, perforerad endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17/04/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratat motsvarande rivastigmin 6 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Kapsel med orange lock präglad med "R" och gråorange underdel präglad med "6"

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.

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 mg 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 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 patienten har gynnsam effekt av behandlingen. 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 underhållsbehandlingen efter 3 månaders dosering

givit patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt inte längre föreligger. Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses 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 några 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 bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts (se avsnitt 4.4).

Barn:

Rivastigmin rekommenderas inte till barn.

4.3 Kontraindikationer

Användningen av detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra karbamatderivat eller mot något av de hjälpämnen som ingår i beredningsformen.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 symtom 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.

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

Likt andra kolinerga substanser kan rivastigmin 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 inducera 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.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera 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 signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Exelon 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 muskelavslappnande medel av succinylkolintyp under narkos.

På grund av dess farmakodynamiska effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika.

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

För rivastigmin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Inga effekter på fertilitet eller fosterutveckling har observerats på råttor och kanin, utom vid doser relaterade till toxicitet hos modern. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet

bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna 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.

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

Biverkningarna i tabell 1 är listade enligt MedDRA-systemet för organklass och frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexia
Ingen känd frekvens	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Agitation
Vanliga	Förvirring
Vanliga	Oro
Mindre vanliga	Sömnlöshet
Mindre vanliga	Depression
Mycket sällsynta	Hallucinationer
Ingen känd frekvens	Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Tremor
Mindre vanliga	Synkope
Sällsynta	Krampanfall
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
Hjärtat	
Sällsynta	Angina pectoris

Mycket sällsynta	Hjärartarytmier (t ex bradykardi, atriventrikulärblock, förmaksflimmer och takykardi)
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Sällsynta	Mag och duodenalsår
Mycket sällsynta	Gastointestinala blödningar
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Vissa fall med kraftiga kräkning var förenad med esofagusruptur (se avsnitt 4.4)
Lever- och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhindros
Sällsynta	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Olustkänsla
Sällsynta	Fall
Undersökningar	
Vanliga	Viktminskning

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats hos rivastigminbehandlade patienter med demens vid Parkinsons sjukdom.

Tabell 2

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexi
Vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet

Vanliga	Oro
Vanliga	Rastlöshet
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnhighet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Försämring av Parkinsons sjukdom
Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Mindre vanliga	Dystoni
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi
Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Mindre vanliga	Atrioventrikulärblock
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Vanliga	Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Muskulosketala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelstelhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gångrubbning

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 fördefinierade biverkningar som 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 studerade patienter	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)
Muskoskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

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. Symtom som uppträtt i vissa fall av överdosering har bl a varit illamående, kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. På grund av den hos kolinesterashämmare kända vagotona effekten kan bradykardi och/eller synkope uppträda. Intag av 46 mg skedde i ett fall, men med traditionell behandling återhämtade sig patienten helt inom 24 timmar.

Behandling

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. Initialt 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: 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 (ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (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 ekonomin 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 främst 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 behandla		Sist utförda observation	
Mått på svar	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	Placebo
	6–12 mg		6–12 mg	
	N=473	N=472	N=379	N=444
ADAS-Cog: minst 4 poängs	21***	12	25***	12

förbättring				
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 och 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 grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng 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. ADASCog, 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	2,881		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,0011		0,0072	
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	3,541		n/a	
p-värde jämförd med placebo	<0,0011		<0,0012	

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 studiepopulationen, 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 patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se tabell 6).

Tabell 6

Demens vid Parkinsons	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
------------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

sjukdom	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	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	4,271		2,091	
p-värde jämförd med placebo	0,0021		0,0151	
	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	4,731		2,141	
p-värde jämförd med placebo	0,0021		0,0101	

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

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 acetylkolinesteras *in vitro* (<10 %). Enligt djurstudier och *in vitro*-studier 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.

Utsöndring

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.

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.

Patienter med 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.

Patienter med 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 går 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.

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kollodial kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin
Bläck för prägning - Svart S-1-17822/S-1-17823
Shellack – 45%
Svart järnoxid
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- HDPE-burk med lock av polypropen med induktionsförsegling: 250 kapslar
- 28, 56 eller 112 kapslar i PVC/Alu tryckblistor
- 50x1 kapslar i PVC/Alu tryckblistor, perforerad endosblistor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17/04/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frankrike

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Periodisk säkerhetsuppdateringsrapport (PSUR)

Tidsplanen för inlämnande av PSURar för Rivastigmine Teva hårda kapslar skall följa tidsplanen för inlämnande av PSURar för referensprodukten.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong – Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratat motsvarande rivastigmin 1,5 mg.

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

Blistert
28 hårda kapslar
50 x 1 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

Burk
250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine Teva 1,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister – Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar
Rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**Självhäftande pappersetikett – Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratat motsvarande rivastigmin 1,5 mg.

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

250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas.
Läs bipacksedeln före 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**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong – Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratrat motsvarande rivastigmin 3 mg.

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

Blisters
28 hårda kapslar
50 x 1 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

Burk
250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine Teva 3 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister – Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**Självhäftande pappersetikett – Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratrat motsvarande rivastigmin 3 mg.

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

250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong – Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratrat motsvarande rivastigmin 4,5 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Blistert
28 hårda kapslar
50 x 1 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

Burk
250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine Teva 4,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister – Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**Självhäftande pappersetikett – Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratrat motsvarande rivastigmin 4,5 mg.

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

250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas.
Läs bipacksedeln före 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**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong – Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratat motsvarande rivastigmin 6 mg.

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

Blistert
28 hårda kapslar
50 x 1 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

Burk
250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivastigmine Teva 6 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister – Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**Självhäftande pappersetikett – Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar
rivastigmin

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

Varje kapsel innehåller rivastigmin väteatratrat motsvarande rivastigmin 6 mg.

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

250 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas.
Läs bipacksedeln före 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**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar

Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar

Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar

Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar

rivastigmin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Rivastigmine Teva är och vad det används för
2. Innan du tar Rivastigmine Teva
3. Hur du tar Rivastigmine Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivastigmine Teva ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD RIVASTIGMINE TEVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Den aktiva substansen i Rivastigmine Teva är rivastigmin.

Rivastigmin hör till en grupp av substanser som kallas kolinesterashämmare.

Rivastigmine Teva används för behandling av minnesstörningar hos patienter med Alzheimers sjukdom. Det används också för behandling av demens vid Parkinsons sjukdom.

2. INNAN DU TAR RIVASTIGMINE TEVA

Ta INTE Rivastigmine Teva

- om du är allergisk (överkänslig) mot rivastigmin (den aktiva substansen i Rivastigmine Teva) eller mot något av övriga innehållsämnen i Rivastigmine Teva som anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och ta inte Rivastigmine Teva.

Vår särskilt försiktig med Rivastigmine Teva

- om du har, eller någon gång har haft, oregelbunden hjärtverksamhet.
- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
- om du har, eller någon gång har haft, svårigheter 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 tagit Rivastigmine Teva under flera dagar, ta då inte nästa dos förrän du har talat med din läkare.

Användning av Rivastigmine Teva till barn och ungdomar (under 18 år) rekommenderas inte.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

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

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du blir gravid under behandlingen. Behandling med Rivastigmine Teva bör undvikas under graviditet om inte särskilt behov föreligger.

Du ska inte amma när du står på behandling med Rivastigmine Teva.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

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 Teva kan förorsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller då dosen höjs. Om du känner dig yr eller sömrig kör inte bil använd inte maskiner och utför inte några andra uppgifter som kräver din uppmärksamhet.

3. HUR DU TAR RIVASTIGMINE TEVA

Ta alltid Rivastigmine Teva 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 Teva 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 6,0 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 Teva på flera 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 Teva.
- För att medicinen ska göra nytta, ta den varje dag.
- Ta Rivastigmine Teva två gånger per dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen, tillsammans med mat.
- Svälj kapslarna hela tillsammans med vätska.
- Öppna eller krossa inte kapslarna.

Om du har tagit för stor mängd av Rivastigmine Teva

Om du oavsiktligt har tagit mer Rivastigmine Teva än avsett, tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk hjälp. En del patienter som av misstag har intagit för mycket Rivastigmine Teva 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 Teva

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Rivastigmine Teva orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Det är troligt att du får en del biverkningar, framförallt i början av behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid läkemedlet.

Frekvenserna definieras enligt nedan:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 användare av 10)

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 användare av 100)

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000)

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000)

Mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 användare av 10 000)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

Mycket vanliga

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

Vanliga

- Oro
- Svettning
- Huvudvärk
- Halsbränna
- Viktförlust
- Magont
- Känsla av upprördhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Allmän sjukdomskänsla

- Darrighet eller känsla av förvirring

Mindre vanliga

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

Sällsynta

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

Mycket sällsynta

- 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 bukspottskörteln (tecknen på det innefattar svåra smärtor i övre 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

- 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

Patienter med demens med Parkinsons sjukdom

Dessa patienter får oftare vissa biverkningar. De får också vissa ytterligare biverkningar:

Mycket vanliga

- Darrighet

Vanliga

- Oro
- Rastlöshet
- Långsam hjärtrytm
- Sömnsvårigheter
- För mycket saliv och uttorkning
- Onormalt långsamma eller okontrollerade rörelser
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig

Mindre vanliga

- Oregelbunden hjärtrytm och dålig kontroll av rörelser

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

Vanliga

- Feber
- Svår förvirring

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR RIVASTIGMINE TEVA SKA FÖRVARAS**Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.**

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är rivastigmin.

Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar innehåller 1,5 mg rivastigmin som rivastigmin väteratrat.

Rivastigmine Teva 3,0 mg hårda kapslar innehåller 3 mg rivastigmin som rivastigmin väteratrat.

Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar innehåller 4,5 mg rivastigmin som rivastigmin väteratrat.

Rivastigmine Teva 6,0 mg hårda kapslar innehåller 6 mg rivastigmin som rivastigmin väteratrat.

Övriga innehållsämnen är:

Kapselinnehåll - mikokristallin cellulosa, hypromellos, kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat

Kapselhölje - titandioxid (E171), gelatin, bläck för prägling - Svart S-1-17822/S-1-17823 (shellack – 45 % i etanol innehållande svart järnoxid, N-butyl alkohol, isopropylalkohol, propylen alkohol och ammoniumhydroxid. Dessutom innehåller Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg och 6 mg hårda kapslar röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Rivastigmine Teva 1,5 mg hårda kapslar: Vitt lock präglad med "R" och vit underdel präglad med "1,5".
- Rivastigmine Teva 3 mg hårda kapslar: Gråorange lock präglad med "R" och gråorange underdel präglad med "3".
- Rivastigmine Teva 4,5 mg hårda kapslar: Orange lock präglad med "R" och orange underdel präglad med "3".
- Rivastigmine Teva 6 mg hårda kapslar: Orange lock präglad med "R" och gråorange underdel präglad med "6".

Rivastigmine Teva kapslar finns tillgängliga i blisterförpackningar om 28, 56 och 112 kapslar, perforerade blister innehållande 50 x 1 kapslar och burkar om 250 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Eller:

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

Eller:

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

Eller:

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

Eller:

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frankrike

Eller:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast MM/ÅÅÅÅ

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning