

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivastigmin STADA 1,5 mg kapseli, kova  
Rivastigmin STADA 3 mg kapseli, kova  
Rivastigmin STADA 4,5 mg kapseli, kova  
Rivastigmin STADA 6 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia vastaten 1,5 mg rivastigmiinia.  
Yksi kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia vastaten 3 mg rivastigmiinia.  
Yksi kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia vastaten 4,5 mg rivastigmiinia.  
Yksi kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia vastaten 6 mg rivastigmiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Rivastigmin Stada 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 58,90 mg laktoosia ja 0,004 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Rivastigmin Stada 1,5 mg kapseli, kova  
Luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe kapselissa (kapselikoko 2), jonka ylä- ja alaosa on keltainen.

Rivastigmin Stada 3 mg kapseli, kova  
Luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe kapselissa (kapselikoko 2), jonka ylä- ja alaosa on vaaleanoranssi.

Rivastigmin Stada 4,5 mg kapseli, kova  
Luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe kapselissa (kapselikoko 2), jonka ylä- ja alaosa on ruskea.

Rivastigmin Stada 6 mg kapseli, kova  
Luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe kapselissa (kapselikoko 2), jonka yläosa on ruskea ja alaosa oranssi.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.  
Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon. Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

#### Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina.

#### Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

#### Annoksen sovittaminen

Aloituserä on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

#### Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määräjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitetaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiinikapseleita voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää rivastigmiinia pediatrien potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle rivastigmiinille, muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketusihottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktioita sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieydy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyyppisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidastuminen, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

#### Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rivastigmiinia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

#### Apuaineet

Rivastigmin Stada sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seurantaan mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

##### Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

##### Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiliteettiin ei tiedetä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneidenkäyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaan lukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 esitetyt haittavaikutukset on listattu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

#### **Taulukko 1**

<b>Infektiot</b>	
Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus
Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Tuntematon	Nestehukka
<b>Psykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Painajaiset
Yleinen	Kiihtymystilat
Yleinen	Sekavuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Melko harvinainen	Unettomuus
Melko harvinainen	Masennus
Hyvin harvinainen	Hallusinaatiot
Tuntematon	Aggressiivisuus, levottomuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Huimaus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Vapina
Melko harvinainen	Pyörtyminen
Harvinainen	Kouristuskohtaukset
Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
<b>Sydän</b>	
Harvinainen	Sydänperäiset rintakivut
Hyvin harvinainen	Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia)
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä

<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Hyvin yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Harvinainen	Maha- ja pohjukaissuolihaavat
Hyvin harvinainen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
<b>Maksa- ja sappi</b>	
Melko harvinainen	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Tuntematon	Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Harvinainen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Kaatuminen
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen	Painon lasku

Rivastigmiinia sisältävien depotlaastareiden käytön yhteydessä on lisäksi havaittu seuraavia haittavaikutuksia: delirium, kuume, ruokahalun heikkeneminen, virtsankarkailu (yleinen), psykomotorinen yliaktiivisuus (melko harvinainen), punoitus, nokkosihottuma, rakkulat, allerginen dermatiitti (tuntematon).

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita on raportoitu rivastigmiinikapselihoitoa saaneilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen aikana.

## Taulukko 2

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Nestehukka
<b>Psykkiset häiriöt</b>	

Yleinen	Unettomuus
Yleinen	Ahdistuneisuus
Yleinen	Levottomuus
Yleinen	Hallusinaatiot (näköharhat)
Yleinen	Masennus
Tuntematon	Aggressiivisuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Huimaus
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Parkinsonin tauti (paheneminen)
Yleinen	Hidasliikkeisyys
Yleinen	Liikehäiriöt
Yleinen	Hypokinesia
Yleinen	Hammasratasjäykkyys
Melko harvinainen	Dystonia
<b>Sydän</b>	
Yleinen	Bradykardia
Melko harvinainen	Eteisvärinä
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Hypertensio
Melko harvinainen	Hypotensio
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Yleinen	Syljen liikaeritys
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Voimakas hikoilu



Tuntematon	Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Kaatuminen
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Kävelyhäiriö
Yleinen	Parkinsonin taudin tapainen askellus

Lisäksi seuraava haittavaikutus havaittiin tutkimuksessa Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla, rivastigmiinidepotlaastareilla hoidetuilla potilailla: kiihtyneisyys (yleinen).

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittatapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

**Taulukko 3**

<b>Ennakkoon määritellyt haittatapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla</b>	<b>Rivastigmiini n (%)</b>	<b>Lumelääke n (%)</b>
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Horjuva kävely	5 (1,4)	0
Lihaskäykkyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletaalin jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiinihoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntyntä bronkiaalista eritystä, liikkahikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammissa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuskohtauksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, uneliaisuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

### Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidootina ei suositella.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen

saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AchE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

#### Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, puukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistusköyven säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” -määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaatii 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttisten lääkeaineiden kesken.

**Taulukko 4**

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6–12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6–12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

#### Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä

avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

**Taulukko 5**

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
<b>ITT + RDO -populaatio</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	2,88 <sup>1</sup>		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT – LOCF -populaatio</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	3,54 <sup>1</sup>		n/a	
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 <sup>1</sup>		< 0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

<sup>2</sup> keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6**

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	<b>Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja</b>		<b>Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja</b>	
<b>ITT + RDO -populaatio</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
p-arvo vs lumelääke	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	

	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10–17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18–24)	
	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
ITT + RDO -populaatio				
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
p-arvo vs lumelääke	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän demencian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % + 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä ( $t_{max}$ ) 90 minuuttia ja pienentää  $C_{max}$ -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

### Jakautuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

### Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

*In vitro* -tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

### Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. <sup>14</sup>C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyi ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23 % Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n = 75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

### Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92-vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

#### Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin  $C_{\max}$  oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin  $C_{\max}$  ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin  $C_{\max}$ :n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli  $10^4$  kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyssä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertilitettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kapselin kuori

Liivate  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg kapselit)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

Rivastigmin Stada 1,5 mg, 3 mg ja 4,5 mg kovat kapselit:

OPA-AI-PVC/AI -läpipainopakkaus: 5 vuotta

PVC-PVDC/AI -läpipainopakkaus: 3 vuotta

Rivastigmin Stada 6 mg kovat kapselit:

OPA-AI-PVC/AI -läpipainopakkaus: 5 vuotta

PVC-PVDC/AI -läpipainopakkaus: 30 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

OPA-AI-PVC/AI -läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

PVC-PVDC/AI -läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kapselit on pakattu OPA-AI-PVC/AI -läpipainopakkauksiin tai PVC-PVDC/AI -läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 112, 120, 168, 180, 250 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

1,5 mg kaps.: 25155

3 mg kaps.: 25156

4,5 mg kaps.: 25157

6 mg kaps.: 25158

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.10.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.12.2020



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmin Stada 1,5 mg hårda kapslar  
Rivastigmin Stada 3 mg hårda kapslar  
Rivastigmin Stada 4,5 mg hårda kapslar  
Rivastigmin Stada 6 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller rivastigminväteratrat motsvarande 1,5 mg rivastigmin.  
Varje kapsel innehåller rivastigminväteratrat motsvarande 3 mg rivastigmin.  
Varje kapsel innehåller rivastigminväteratrat motsvarande 4,5 mg rivastigmin.  
Varje kapsel innehåller rivastigminväteratrat motsvarande 6 mg rivastigmin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Rivastigmin Stada 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg och 6 mg hårda kapslar: varje kapsel innehåller 58,90 mg laktos och 0,004 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Rivastigmin Stada 1,5 mg hårda kapslar:  
Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel, storlek 2, med gult lock och gul underdel.

Rivastigmin Stada 3 mg hårda kapslar:  
Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel, storlek 2, med ljus orange lock och ljus orange underdel.

Rivastigmin Stada 4,5 mg hårda kapslar:  
Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel, storlek 2, med brunt lock och brun underdel.

Rivastigmin Stada 6 mg hårda kapslar:  
Benvitt till svagt guldfärgat pulver i kapsel, storlek 2, med brunt lock och orange underdel.

### 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 administreringsätt

Behandling bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom eller demens vid Parkinsons sjukdom. Diagnos ska ställas i enlighet med aktuella riktlinjer.

Behandling med rivastigmin bör påbörjas endast om vårdgivare finns som kan övervaka patientens medicinering kontinuerligt.

#### Dosering

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

#### Initialdos:

1,5 mg två gånger dagligen.

#### Dostitrering:

Startdosen är 1,5 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras väl efter minst två veckors behandling kan dosen ökas till 3 mg två gånger dagligen. Därpå följande dosökningar till 4,5 och senare till 6 mg två gånger dagligen ska likaledes grundas på hur väl tidigare dosnivåer tolererats och ska 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 en eller 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 ska 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 ska 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 måttligt svår demens. På samma sätt sågs större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt 5.1).

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

#### Återinsättning:

Ifall behandlingen avbryts i mer än tre dagar ska återinsättningen ske med 1,5 mg två gånger dagligen. Dostitrering ska 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 dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Rivastigmin kapslar kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av rivastigmin för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

### 4.3 Kontraindikationer

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

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

Hudreaktioner på applikationsstället kan förekomma med rivastigmin plåster och är vanligtvis milda eller måttliga i intensitet. Reaktionerna i sig är inte en indikation på sensibilisering, men användning av rivastigmin plåster kan dock leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om reaktioner vid applikationsstället sprids utanför plåstrets storlek, om tecken på en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. ökande erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras signifikant inom 48 timmar efter avlägsnande av plåstret. I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

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

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

Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

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

Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, en predisposition för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes (se avsnitt 4.5 och 4.8).

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

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

Kolinesterashämmare ska 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. Användning i dessa patientpopulationer rekommenderas därför inte.

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). Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Rivastigmin kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

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

#### Hjälpämnen

Rivastigmin Stada innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

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

Additiva effekter som leder till bradykardi (vilket kan resultera i synkope) har rapporterats vid kombinerad användning av olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara associerade med högst risk, men rapporter har också inkommit för patienter som använt andra betablockerare. Försiktighet ska därför iaktas när rivastigmin kombineras med betablockerare samt även andra medel som kan orsaka bradykardi (t.ex. klass III antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor för torsades de pointes, ska försiktighet iaktas vid kombination av rivastigmin med torsades de pointes-inducerande läkemedel såsom antipsykotika dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig.

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Rivastigmin och/eller dess metaboliter passerar placentan hos dräktiga djur. Uppgift saknas om huruvida detta sker hos människa. Data saknas från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

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

##### Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmin har observerats på fertilitet eller fortplantningsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kända effekter av rivastigmin på fertilitet hos människa.

#### **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. Rivastigmin har följaktligen mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon eller arbeta med maskiner. 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**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

#### Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 1 och tabell 2 anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

**Tabell 1**

<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Anorexi Minskad aptit Dehydrering
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Mardrömmar Agitation Förvirring Oro Sömlöshet Depression Hallucinationer Aggression, rastlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Yrsel Huvudvärk Sömnighet Tremor Synkope Krampanfall Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
<b>Hjärtat</b> Sällsynta Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens	Angina pectoris Hjärtarytmier (t.ex. bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer och takykardi) Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
<b>Blodkärl</b>	

Mycket sällsynta	Högt blodtryck
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Mag- och duodenal sår Gastrointestinala blödningar Pankreatit Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.4).
<b>Lever- och gallvägar</b> Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda levervärden Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Hyperhidros Hudutslag Pruritus, utbredda allergisk dermatit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Vanliga Vanliga Mindre vanliga	Trötthet och asteni Olustkänsla Fall
<b>Undersökningar</b> Vanliga	Viktninskning

Följande ytterligare biverkningar har observerats med depotplåster som innehåller rivastigmin: delirium, pyrexia, minskad aptit, urininkontinens (vanliga), psykomotorisk hyperaktivitet (mindre vanliga), erytem, urtikaria, vesikler, allergisk dermatit (ingen känd frekvens).

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

**Tabell 2**

<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga Vanliga	Minskad aptit Dehydrering
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Sömnlöshet Oro Rastlöshet Hallucination, visuell Depression Aggression

Ingen känd frekvens	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Parkinsons sjukdom (försämring)
Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Vanliga	Hypokinesi
Vanliga	Kugghjulsstelhet
Mindre vanliga	Dystoni
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga	Bradykardi
Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Mindre vanliga	Atrioventrikulärblock
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Hypertoni
Mindre vanliga	Hypotension
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Vanliga	Saliv hypersekretion
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Hyperhidros
Ingen känd frekvens	Utbredda allergisk dermatit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Fall
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gånggrubbning
Vanliga	Parkinsonliknande gång

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



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

**Tabell 3**

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

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

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarina symtom som observeras vid måttliga förgiftningar såsom mios, rodnad, matsmältningsrubbningar inklusive magsmärta, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi,

bronkospasm och ökad bronkiell sekretion, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, tårflöde, hypotension och hypersalivering.

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

Efter marknadsgodkännandet har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirringstillstånd, högt blodtryck, hallucinationer och sjukdomskänsla.

### Hantering

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

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. 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: psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

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

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

### Kliniska studier vid Alzheimers demens

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

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

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

#### Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad 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
<b>ITT + RDO population</b>	(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	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd mot placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>	

<b>ITT - LOCF population</b>	(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	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd mot placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>	

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

<sup>2</sup> 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**

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

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

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivastigmin, för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av Alzheimers demens och för

behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 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 dekarbamyletrade metaboliten. Denna metabolit uppvisar minimal hämning av acetylkolinesteras *in vitro* (<10%).

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

### Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form. Metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av  $^{14}C$ -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 dekarbamyletrade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att nikotinanvändning ökar oralt clearance för rivastigmin med 23 % hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter orala kapseldoser av rivastigmin upp till 12 mg/dag.

### Äldre

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Nedsatt njurfunktion

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser till råtta, 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. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller genotoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier på möss och råtta 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 bröstmjölk hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I perorala studier med han- och honråttor observerades inga negativa effekter av rivastigmin på fertilitet eller fortplantningsförmåga varken hos föräldragenerationen eller hos avkomman.

En risk för lätt ögon-/slemhinneirritation av rivastigmin har identifierats i en studie på kanin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

#### Kapselhölje

Gelatin

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Natriumlaurylsulfat

Röd järnoxid (E172) (enbart för 3 mg, 4,5 mg och 6 mg)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Rivastigmin Stada 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg hårda kapslar:

OPA-Al-PVC/Al-blisterförpackningar: 5 år

PVC-PVDC/Al-blisterförpackningar: 3 år

Rivastigmin Stada 6 mg hårda kapslar:

OPA-Al-PVC/Al-blisterförpackningar: 5 år

PVC-PVDC/Al-blisterförpackningar: 30 månader

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

OPA-Al-PVC/Al-blisterförpackningar: Inga särskilda förvaringsangivelser.  
PVC-PVDC/Al-blisterförpackningar: Förvaras vid högst 30°C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kapslarna är förpackade i OPA-Al-PVC/Al-blisterförpackningar eller PVC-PVDC/Al-blisterförpackningar. Tillgängliga förpackningsstorlekar är 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 112, 120, 168, 180 eller 250 kapslar.

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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1,5 mg kaps.: 25155  
3 mg kaps.: 25156  
4,5 mg kaps.: 25157  
6 mg kaps.: 25158

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5.10.2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 5.6.2014

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.12.2020