

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.

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 dementiaan oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementiaan) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementiaan 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

Aloituseros 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 määrääjain, 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 pediatristen 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. Koliinisteraasin 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 johtumishäiriötä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

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

Koliinesteraasin estäjä 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.

Rivastigmin Stada sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliinesteraasin 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. oksibutyniini, 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, digitaalisglykosidit, 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 protrombiinajan 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 fertiiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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 yleisyyssuokituksen 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

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

Ruoansulatuselimistö	
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).
Maksa- ja sappi	
Melko harvinainen	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Harvinainen	Ihottuma
Tuntematon	Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys ja heikkous
Yleinen	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Kaatuminen
Tutkimukset	
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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Nestehukka
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Yleinen	Ahdistuneisuus

Yleinen	Levottomuus
Yleinen	Hallusinaatiot (näköharhat)
Yleinen	Masennus
Tuntematon	Aggressiivisuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Huimaus
Yleinen	Uneliaisuus
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Parkinsonin tauti (paheneminen)
Yleinen	Hidasliikkeisyys
Yleinen	Liikehäiriöt
Yleinen	Hypokinesia
Yleinen	Hammasratasjäykkyys
Melko harvinainen	Dystonia
Sydän	
Yleinen	Bradykardia
Melko harvinainen	Eteisvärinä
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos
Tuntematon	Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	
Yleinen	Hypertensio
Melko harvinainen	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Hyvin yleinen	Oksentelu
Yleinen	Ripuli
Yleinen	Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat
Yleinen	Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Tuntematon	Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisoireet ja antopaikassa	

todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kaatuminen
Yleinen	Väsytys 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 määriteltyjä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittatapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittatapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määritellyjä 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)
Muskuloskeetaalinen 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liihakivoutta, 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 perorallinen 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 määrääjoin 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, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn 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 annoksin 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:ssa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” -määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:ssa, 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
ITT + RDO -populaatio	(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	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	2,88 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹			0,007 ²
ITT – LOCF -populaatio	(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	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	3,54 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	< 0,001 ¹			< 0,001 ²

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

² keskiarvotulokset esitetty selvyden 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
	Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja	
ITT + RDO -populaatio	(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	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 ¹			2,09 ¹
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹			0,015 ¹
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10–17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18–24)	

ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ 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 kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

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 asetylikoliiniesteraasia 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. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy 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 tehdyissä 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 fertiiliteettiä 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-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus: 5 vuotta

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus: 3 vuotta

Rivastigmin Stada 6 mg kovat kapselit:

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

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus: 30 kuukautta

6.4 Säilytys

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kapselit on pakattu OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkauksiin tai PVC-PVDC/Al-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

5.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.2.2016