FASS

Exelon®

Novartis

Kapsel, hård 4,5 mg

(Tillhandahålls ej) (Benvit till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och röd underdel med vit inskrift "EXELON 4.5 mg" på underdelen.)

Kolinesterashämmare

Aktiv substans:

Rivastigmin

ATC-kod:

N06DA03

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Exelon® kapsel, hård 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg och 6 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-04-14.

Indikationer

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen rivastigmin, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll

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

Dosering

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

Dosering

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

Initialdos
1,5 mg två gånger dagligen.

Dostitrering

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

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

Underhållsdos

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

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

Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses hos patienter med Parkinsons sjukdom med måttligt svår demens. På samma sätt sågs större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt Farmakodynamik).

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

Återinsättning

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

Särskilda populationer

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. Exelon kapslar kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Exelon för en pediatrisk population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

Varningar och försiktighet

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

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 Kontraindikationer).

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 Kontraindikationer).

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 Exelon satts ut (se avsnitt Biverkningar).

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

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

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

QT-förlängning på EKG kan förekomma hos patienter som behandlas med vissa kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med redan existerande, eller familjeanamnes på, QTc-förlängning eller 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. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig (se avsnitt Interaktioner och Biverkning ar).

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

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

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

Kolinomimetika kan 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 Biverkningar). 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.

Särskilda populationer

Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik). Rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Exelon kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

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

Interaktioner

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

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga 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 iakttas 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 iakttas vid kombination av rivastigmin med QT -förlängnings- eller 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.

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 råtta observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är gastrointestinala och inkluderar illamående (38%) och kräkning (23%), särskilt under dostitrering. 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 (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥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 Exelon.

Tabell 1

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

Mycket sällsynta	Hjärtarytmier (t ex bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer och takykardi)
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Sällsynta	Mag- och duodenalsår
Mycket sällsynta	Gastrointestinala blödningar
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Sällsynta	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Pruritus, utbredd allergisk dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Olustkänsla

Mindre vanliga	Fall
Undersökningar	
Vanliga	Viktminskning

Följande ytterligare biverkningar har observerats med Exelon depotplåster: delirium, pyrexi, 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 Exelon kapslar.

Tabell 2

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet
Vanliga	Oro
Vanliga	Rastlöshet
Vanliga	Hallucination, visuell
Vanliga	Depression
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Parkinsons sjukdom (försämring)

Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Vanliga	Hypokinesi
Vanliga	Kugghjulsstelhet
Mindre vanliga	Dystoni
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi
Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Mindre vanliga	Atrioventrikulärblock
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Vanliga	Hypertoni
Mindre vanliga	Hypotension
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Vanliga	Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Ingen känd frekvens	Utbredd allergisk dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Fall
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gångrubbning

Vanliga	Parkinsonliknande gång

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

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

Tabell 3

Biverkningar som kan reflektera försämring av parkinsonsymtom hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom	**Exelon n (%)**	**Placebo n (%)**
Totala antalet patienter studerade	362 (100)	179 (100)
Totala antalet patienter med biverkningar	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sjukdom (försämring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Saliv hypersekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)

Hypokinesi	1 (0,3)	0
Rörelserubbning	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gångrubbning	5 (1,4)	0
Muskelstelhet	1 (0,3)	0
Balanssvårigheter	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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, sömnighet, 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.

Farmakodynamik

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 erhölls 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

	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)

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

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

Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen

förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24. Effekt fastställdes genom två oberoende skattningsskalor som utvärderades vid regelbundna intervall under den 6 månader långa behandlingen som visas i tabell 5 nedan: ADAS-Cog, ett mått på kognitiva funktioner och det globala måttet ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabell 5

Demens vid Parkinsons Sjukdom	**ADAS-Cog Exelon**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Exelon**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + RDO population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings-skillnad	2,88[1]		n/a	
p-värde jämförd mot placebo	<0,001[1]		0,007[2]	

ITT - LOCF population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings-skillnad	3,54[1]		n/a	
p-värde jämförd mot placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

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

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

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

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

Tabell 6

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

vid 24 veckor ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Justerad behandlings-skillnad		4,73[1]		2,14[1]
p-värde jämförd med placebo		0,002[1]		0,010[1]

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Exelon för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av Alzheimers demens och för behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

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 dekarbamylerade 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 cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2B6. Enligt djurstudier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmins metabolism. Total plasma clearance för rivastigmin var cirka 130 l/timme efter en 0,2 mg intravenös dos och minskade till 70 l/timme efter en 2,7 mg intravenös dos.

Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form. Metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av C^{14}-märkt

rivastigmin observerades snabb och närmast fullständig elimination via njurarna (>90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av given dos återfinns i avföringen. Rivastigmin eller den dekarbamylerade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En 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.

Särskilda populationer

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.

Prekliniska uppgifter

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 gentoxisk 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Exelon 1,5 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller rivastigmin vätetartratsalt motsvarande 1,5 mg rivastigmin.

Exelon 3,0 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller rivastigmin vätetartratsalt motsvarande 3,0 mg rivastigmin.

Exelon 4,5 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller rivastigmin vätetartratsalt motsvarande 4,5 mg rivastigmin.

Exelon 6,0 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller rivastigmin vätetartratsalt motsvarande 6,0 mg rivastigmin.

Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
Magnesiumstearat
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid kolloidal, vattenfri
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Shellack

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Rivastigmin

Miljörisk: Användning av rivastigmin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Rivastigmin är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Rivastigmin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6} * A * (100 - R) = 1.37*10^{-6} * 33.43 * 100 = 0.05$ µg/L

Where:
A = 33.43 kg rivastigmine (Sum of 28.51 kg rivastigmine and 4.92 kg normalized to the base from 7.87 kg rivastigmine hydrogentartrate) (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).
R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (OECD201) (ABC Laboratories Final Report 43080)*:*
EC50 72 h (growth rate) > 83.0 mg/L
NOEC = 10 mg/L (value of the tartrate salt)
Crustacean (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobilisation) = 1.4 mg/L (EPA-660/3-75-009) (ABC Laboratories Final Report 43078)
Chronic toxicity
NOEC 21 days (parental mortality and number of offspring) = 0.5 mg/L (value of the base) (OECD 211) (RCC study no.: B40476)
Fish:
Acute toxicity (*Lepomis macrochirus,* bluegill sunfish)
LC50 96 h (mortality) = 31.8 mg/L (value of the tartrate salt) (EPA-660/3-75-009) (ABC Laboratories, Final Report 43079)
Chronic toxicity (*Danio rerio*, zebra fish)
NOEC 35 days (survival of larvae and juvenile fish) = 1.3 mg/L (value of the base) (OECD 210) (RCC study no.: B40498)
Other ecotoxicity data:
Bacterial respiration inhibition
EC_{50} 3h > 1000.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (value of the base) (OECD209) (RCC Study No.: B40465)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days (emergence rate and development rate) = 0.24 mg/L (value of the base) (OECD 219) (Harlan Laboratories Study No.: C06282)

PNEC derivation:

PNEC = 50.0 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for *Daphnia magna* reproduction has been used to derive the PNEC for rivastigmine.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.05 µg/L / 50.0 µg/L = 0.00092, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of rivastigmine has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

5.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (FDA TAD3.11). (ABC Laboratories Final Report 42970)

Simulation studies:

DT50 (total system) = 119 - 266 days

DT90 (total system) = 457 - 882 days (OECD 308). (RCC Study No.: B40454)

Sediments were exhaustively extracted with acetonitrile/water (4:1; v/v). Soxhlet extraction using the same solvent mixture was additionally performed on the sediments from day 1 onwards. The amount of non-extractable radioactivity was significant for both test systems. Bound

radioactivity in the sediment reached maximum mean levels of 26% and 32% on day 100.

Justification of chosen degradation phrase:
Based on the fact that rivastigmine is not readily biodegradable and according to the pass criteria for OECD308 studies, rivastigmine can be classified as ‘Rivastigmine is potentially persistent.’
(DT50 for total system > 120 days)

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log K_{ow} = 2.16 at pH 10
Log K_{ow} < 1 at pH 7 (FDA TAD 3.02 'shake-flask method, value of the tartrate salt) (ABC Laboratories Final Report 42967)
Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log K_{ow} < 4 at pH 7, rivastigmine has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Rivastigmine is rapidly and extensively metabolised, primarily via cholinesterase-mediated hydrolysis to the decarbamylated metabolite. *In vitro*, this metabolite shows minimal inhibition of acetylcholinesterase. Unchanged rivastigmine is not found in the urine; renal excretion of the metabolites is the major route of elimination. Following administration of ^{14}C-rivastigmine, renal elimination was rapid and essentially complete (>90 %) within 24 hours. Less than 1% of the administered dose is excreted in the faeces. (Novartis Core Data Sheet Exelon® (rivastigmine))

PBT/vPvB assessment

Based on screening criteria, rivastigmine has low potential for bioaccumulation and can therefore not be considered a potential PBT or vPvB substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- ABC Laboratories Final Report 43080. Acute Toxicity of ENA 713 to *Selenastrum capricornutum* Printz. 14. June 1996
- ABC Laboratories Final Report 43078. Static Acute Toxicity of ENA 713 to *Daphnia magna.* 13. June 1996
- RCC study no.: B40476. ENA713DS. Effect on Survival and Reproduction of *Daphnia magna* in a Semi-Static Test over Three Weeks. Final report: 13. May 2008
- ABC Laboratories, Final Report 43079. Static Acute Toxicity of ENA 713 to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). 12. June 1996
- RCC study no.: B40498. ENA713DS. Toxic Effects to Zebra Fish (*Brachydanio rerio*) in an Early-Life Stage Toxicity Test. Final report: 23. April 2008

- RCC Study No.: B40465. ENA713 DS. Toxicity to Activated Sludge in a Respiration Inhibition Test. Final Report: 17 Dec 2007

- Harlan Laboratories Study No.: C06282. Effects of ENA713 DS on the Development of

Sediment-Dwelling Larvae of *Chironomus riparius* in a Water-Sediment System. Final report: 19. May 2009.

- ABC Laboratories Final Report 42970. Aerobic Biodegradation of ENA 713 in Water. 07. March 1996
- RCC study number B40454. 14C-ENA713 DS. Route and Rate of Degradation in Aerobic Aquatic Sediment Systems. Final report: 16. May 2008

- ABC Laboratories Final Report 42967. Determination of the Octanol/Water Partition Coefficient (Shake Flask Method) of ENA 713. 15. August 1996
- Novartis Core Data Sheet Exelon® (rivastigmine), Version 2.0, 27 May 2014.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel

Exelon 1,5 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med gult lock och gul underdel med röd inskrift ”EXELON 1,5 mg” på underdelen.

Exelon 3,0 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med orange lock och orange underdel med röd inskrift ”EXELON 3 mg” på underdelen.

Exelon 4,5 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och röd underdel med vit inskrift ”EXELON 4,5 mg” på underdelen.

Exelon 6,0 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och orange underdel med röd inskrift ”EXELON 6 mg” på underdelen.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 1,5 mg Benvit till svagt gulfärgat pulver i kapsel med gult lock och gul underdel med röd inskrift "EXELON 1.5 mg" på underdelen.
28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
56 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

112 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Kapsel, hård 3 mg Benvit till svagt gulfärgat pulver i kapsel med orange lock och orange underdel med röd inskrift "EXELON 3 mg" på underdelen.
28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
56 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
112 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Kapsel, hård 4,5 mg Benvit till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och röd underdel med vit inskrift "EXELON 4.5 mg" på underdelen.
28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
56 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
112 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Kapsel, hård 6 mg Benvit till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och orange underdel med röd inskrift "EXELON 6 mg" på underdelen.
28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
56 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
112 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Kapsel, hård 1,5 mg
Kapsel, hård 3 mg
Kapsel, hård 4,5 mg
Kapsel, hård 6 mg