

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert depotplaster frigiver 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 4,15 cm² indeholder 7,17 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster

Rektangulære plastre, cirka 2,5 cm x 1,8 cm med afrundede hjørner. Hvert plaster består af en kombination af et aftageligt, gennemsigtigt dæklag, et funktionslag bestående af DVA-matrix og et beskyttelseslag på bagsiden. Bagsidelaget er gennemsigtigt til gennemsommeligt, mærket med "R5" i et gentagelsesmønster.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens. Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Som ved al behandling af patienter med demens bør rivastigmintterapi kun påbegyndes, hvis der er en omsorgsgivende person, som løbende vil administrere og holde øje med behandlingen hos patienten.

Posologi

Depotplastre	Rivastigminfrigivelse pr. 24 timer <i>in vivo</i>
Rivastigmin 4,6 mg/24 timer	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 timer	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 timer*	13,3 mg

*En markedsføringstilladelse for Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 timer depotplaster er i øjeblikket ikke til rådighed, denne styrke kan være tillængelig fra andre markedsføringstilladelse indehavere.

Initialdosis

Behandlingen indledes med 4,6 mg/24 timer.

Vedligeholdelsesdosis

Efter mindst fire ugers behandling, og hvis denne dosis ifølge den behandlende læge tåles godt, bør dosis med 4,6 mg/24 timer øges til 9,5 mg/24 timer, som er den anbefalede virksomme dosis, anvendes så længe der er terapeutisk effekt for patienten.

Dosiseskalering

9,5 mg/24 timer er den anbefalede daglige virksomme dosis, som bør anvendes, så længe der er terapeutisk effekt for patienten. Hvis dette tåles godt, og kun efter minimum 6 måneders behandling med 9,5 mg/24 timer, kan den behandlende læge overveje at øge dosis til 13,3 mg/24 timer, hos patienter som har vist betydningsfuld kognitiv tilbagegang (fx nedgang i MMSE) og/eller funktionel nedgang (baseret på lægens bedømmelse) ved anvendelse af den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis på 9,5 mg/24 timer (se pkt 5.1).

Den kliniske fordel af rivastigmin bør revurderes regelmæssigt. Seponering bør også overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt ved den optimale dosis.

Hvis der observeres gastrointestinale bivirkninger, bør behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil bivirkningerne er ophørt. Behandlingen med depotplaster kan genoptages ved samme dosis, hvis behandlingen kun er afbrudt i 3 dage. Er afbrydelsen af længere varighed, genoptages behandlingen med 4,6 mg/24 timer.

Skift fra kapsler eller oral opløsning til depotplastre

Baseret på sammenlignelig eksponering mellem oral og transdermal rivastigmin (se pkt. 5.2), kan patienter, som behandles med rivastigmin kapsler eller oral opløsning, skiftes til Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre, som følger:

- En patient, som får en dosis på 3 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En patient, som får en dosis på 6 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En patient, som får en stabil og veltolereret dosis på 9 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 9,5 mg/24 timer depotplastre. Hvis den orale dosis på 9 mg/dag ikke er stabil og veltolereret, anbefales et skift til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En patient, som får en dosis på 12 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 9,5 mg/24 timer depotplastre.

Efter at have skiftet til 4,6 mg/24 timer depotplastre, bør dosis på 4,6 mg/24 timer, forudsat at denne er veltolereret efter minimum 4 ugers behandling, øges til 9,5 mg/24 timer, som er den anbefalede effektive dosis.

Det anbefales at påføre det første depotplaster dagen efter den sidste orale dosis.

Specielle populationer

- Pædiatrisk population: Der er ingen relevante indikationer for brug af Rivastigmine 3M Health Care Ltd. i den pædiatriske population til behandling af Alzheimers demens.
- Patienter med en legemsvægt på under 50 kg: Særlig forsigtighed bør udvises ved titrering hos patienter med en legemsvægt på under 50 kg ud over den anbefalede virksomme dosis på 9,5 mg/24 timer (se pkt. 4.4). De kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.
- Nedsat leverfunktion: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter observeret med de orale formuleringer, bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion kan opleve flere bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4 og 5.2).
- Nedsat nyrefunktion: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter observeret med de orale formuleringer, bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyrefunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Depotplasteret påføres én gang dagligt på ren, tør, hårløs intakt sund hud på ryg, overarm eller bryst på et sted, hvor stramt tøj ikke kan gnide mod plasteret. Det frarådes at påføre depotplasteret på låret eller på maven, da der er observeret mindsket biotilgængelighed af rivastigmin, når depotplasteret påføres disse områder af kroppen.

Depotplasteret må ikke påføres rød eller irriteret hud eller hud med rifter. For at mindske risikoen for hudirritation bør der gå mindst 14 dage mellem, at plasteret påføres samme sted på huden.

Patienter og omsorgspersoner bør instrueres i vigtige administrationsinstruktioner:

- Foregående dags plaster skal fjernes inden det hver dag påføres et nyt plaster (se pkt. 4.9).
- Plasteret udskiftes efter 24 timer. Der må kun påføres ét plaster ad gangen (se pkt. 4.9).
- Plasteret trykkes godt ned i mindst 30 sekunder med håndfladen, indtil kanterne sidder godt fast.
- Hvis plasteret falder af, skal et nyt plaster påføres for resten af dagen. Det skal derefter udskiftes på samme tid som sædvanlig næste dag.
- Plasteret kan anvendes i hverdagsituationer, herunder badning og varmt vejr.
- Plasteret bør ikke udsættes for eksterne varmekilder (fx kraftigt sollys, sauna, solarium) i længre perioder.
- Plasteret må ikke klippes i stykker.

4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for det aktive stof rivastigmin, over for andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplaster (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger øges generelt ved højere doser, især ved dosisændringer. Hvis behandlingen afbrydes i mere end 3 dage, skal den genoptages med 4,6 mg/24 timer.

Forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl, der resulterer i overdosering

Forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl med rivastigmin depotplaster har resulteret i alvorlige bivirkninger, nogle tilfælde har krævet hospitalsindlæggelse og i sjældne tilfælde ført til dødsfald (se pkt. 4.9). De fleste tilfælde af forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl har omfattet ikke at fjerne det gamle plaster, når nyt plaster sættes på, og brug af flere plastre på samme tid. Patienterne og deres omsorgspersoner skal instrueres i vigtige administrationsinstruktioner for Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster (se pkt. 4.2)

Gastrointestinale gener

Gastrointestinale gener som kvalme, opkastning og diarré er dosisrelaterede og kan specielt forekomme, når behandlingen påbegyndes, og/eller når dosis øges (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekommer hyppigere hos kvinder. Patienter, som viser tegn eller symptomer på dehydrering som følge af langvarig opkastning eller diarré, kan behandles med intravenøs væske og dosisnedsættelse eller seponering, hvis tilstanden erkendes hurtigt og behandles omgående. Dehydrering kan få alvorlige følger.

Vægttab

Patienter med Alzheimers demens kan tabe sig, når de tager kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Patientens vægt bør overvåges under behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Andre bivirkninger

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre:

- til patienter med sygt sinus-syndrom eller overledningsforstyrrelser (sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok) (se pkt. 4.8)
- til patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme, da rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion (se pkt. 4.8)
- til patienter, som er prædisponeret for urinvejsobstruktion og krampeanfald, da kolinomimetika kan forårsage eller forværre disse sygdomme
- til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Hudreaktioner på applikationsstedet

Hudreaktioner på applikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster og er ofte lette eller moderate i intensitet. Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Disse reaktioner er ikke i sig selv et tegn på overfølsomhed. Brug af rivastigminplaster kan imidlertid medføre allergisk kontaktdermatitis.

Allergisk kontaktdermatitis skal mistænkes, hvis reaktioner på applikationsstedet spredt sig uden for selve plasteret, hvis der er tegn på en kraftigere lokal reaktion (f.eks. tiltagende erytem, ødem, papler, vesikler), og hvis symptomerne ikke forbedres betydeligt inden for 48 timer efter fjernelse af plasteret. I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter, der får reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplasteret, og som fortsat har behov for rivastigminbehandling, bør kun skiftes over til oral rivastigmin efter en negativ allergitest og under tæt supervision. Det er muligt, at nogle patienter, der er sensibiliseret over for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplasteret, ikke vil være i stand til at tage nogen form for rivastigmin.

Der har været sjældne post-marketing-indberetninger om patienter, der har fået disseminerede overfølsomhedsreaktioner i huden efter administration af rivastigmin uanset administrationsvej (oral, transdermal). I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Rivastigmin kan forværre eller inducere ekstrapyramidale symptomer.

Undgå kontakt med øjnene efter håndtering af Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

depotplastre (se pkt. 5.3). Hænderne skal vaskes med sæbe og vand efter fjernelse af plasteret. I tilfælde af kontakt med øjnene, eller hvis øjnene bliver røde efter håndtering af plasteret, skyld straks grundigt med vand og søg læge, hvis symptomerne ikke forsvinder.

Specielle populationer

- Patienter med en legemsvægt på under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger (se pkt. 4.2). Patienter skal titreres forsigtigt og monitoreres for bivirkninger (fx overdreven kvalme eller opkastning) og overvej at reducere vedligeholdelsesdosis til 4,6 mg/24 timer depotplaster, hvis sådanne bivirkninger udvikler sig.
- Nedsat leverfunktion: Patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Overvej at anvende 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimum** dosis hos disse patienter.
- Nedsat nyrefunktion: Patienter med klinisk signifikant nedsat nyrefunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Overvej at anvende 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimum** dosis hos disse patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Rivastigmin er en kolinesterasehæmmer og kan forstærke virkningen af muskelrelaksantia af succinylkolintypen under anæstesi. Der anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesimiddel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika, og det kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem oral rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i undersøgelser med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og oral rivastigmin.

Samtidig indgift af rivastigmin og almindeligt ordinerede lægemidler associeres ikke med en ændring i rivastigmens kinetik eller en øget risiko for klinisk relevante uønskede virkninger. Eksempler på disse lægemidler er: antacida, antiemetika, antidiabetika, centralt virkende antihypertensiva, betablokkere, calciumkanalblokkere, inotrope midler, midler mod angina pectoris, non-steroide antiinflammatoriske stoffer, østrogener, analgetika, benzodiazepiner og antihistaminer.

Ifølge dets metabolisme forekommer metaboliske interaktioner med andre lægemidler højst sandsynligt ikke, selvom rivastigmin kan hæmme den butyrylcholinesterase-medierede metabolisme af andre stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Rivastigmin udskilles i mælken hos dyr. Hvorvidt rivastigmin udskilles i human mælk, vides ikke. Kvinder i behandling med rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Der blev ikke observeret effekt på fertiliteten eller fosterudviklingen hos rotter og kaniner undtaget ved doser, der medførte maternel toksicitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Alzheimers sygdom kan medføre en gradvis forringelse af køreegenskaberne eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre synkope eller delirium. Som følge heraf påvirker rivastigmin i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Derfor bør rivastigminbehandlede demenspatienters evne til fortsat at køre bil eller betjene udviklede maskiner løbende vurderes af den behandlende læge.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Hudreaktioner på applikationsstedet (normalt let til moderat erytem på applikationsstedet), er de hyppigste bivirkninger observeret ved brug af rivastigmin. depotplaster. De næst mest almindelige

bivirkninger er gastrointestinale, herunder kvalme og opkastning.

Bivirkninger i tabel 1 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser de bivirkninger, som blev rapporteret hos 854 patienter med Alzheimers demens behandlet med rivastigmin depotplastre med en varighed på 24-48 uger og fra post-marketing data i randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivkontrollerede kliniske studier.

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Anoreksi, nedsat appetit
Ikke almindelig	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Angst, depression, delirium, agitation
Ikke almindelig	Aggression
Ikke kendt	Hallucinationer, rastløshed
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine, synkope, svimmelhed
Ikke almindelig	Psykomotorisk hyperaktivitet
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer
Ikke kendt	Forværring af Parkinsons sygdom, krampeanfald
Hjerte	
Ikke almindelig	Bradykardi
Ikke kendt	Atrioventrikulært blok, atrieflimren, takykardi, syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme	
Ikke kendt	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, mavesmerter
Ikke almindelig	Mavesår
Ikke kendt	Pancreatitis
Lever og galdeveje	
Ikke kendt	Hepatitis, forhøjede leverfunktionstest
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt
Ikke kendt	Kløe, erytem, urticaria, blærer, allergisk dermatitis, spredte kutane overfølsomhedsreaktioner
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Hudreaktioner på applikationsstedet (f.eks. erytem på applikationsstedet, kløe ved applikationsstedet, ødem ved applikationsstedet, dermatitis på applikationsstedet, irritation ved applikationsstedet), asteniske lidelser (f.eks. træthed, asteni), pyreksi, væggtab
Sjælden	Fald

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Når der blev anvendt højere doser end 13,3 mg/24 timer i ovennævnte placebo-kontrollerede studie, blev der observeret søvnløshed og hjertesvigt oftere end med 13,3 mg/24 timer eller placebo. Det tyder

på en dosis-effekt-sammenhæng. Disse bivirkninger forekom dog ikke med en højere frekvens for rivastigmin 13,3 mg/24 timer end for placebo.

Følgende bivirkninger er kun observeret med rivastigmin-kapsler og oral opløsning og ikke i kliniske studier med rivastigmin depotplaster: Døsighed, utilpashed, tremor, konfusion, øget perspiration (almindelig), sår på tolvfingertarmen, angina pectoris (sjælden), gastrointestinal blødning (meget sjælden) samt nogle tilfælde af svære opkastninger, der blev associeret med øsofagusruptur (ikke kendt).

Hudirritation

I et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg blev hudreaktionerne ved hvert besøg målt i forhold til en hudirritationsskala, som målte graden af erytem, ødem, afskalning, fissurer, kløe og smerte/svie/brænden på applikationsstedet. Det mest almindeligt observerede symptom var erytem, som hos langt de fleste patienter forsvandt inden for 24 timer. I det 24-ugers dobbeltblindede studie var de mest almindeligt observerede symptomer (hudirritationsskalaen) med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre meget let (21,8%), mildt (12,5%) eller moderat (6,5%) erytem eller meget let (11,9%), mild (7,3%) eller moderat (5,0%) kløe. De mest almindeligt observerede svære symptomer med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre var kløe (1,7%) og erytem (1,1%). De fleste hudreaktioner var begrænset til applikationsstedet og resulterede kun i afbrydelse hos 2,4% af patienterne i rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre-behandlingsgruppen.

I et 48-ugers aktivkontrolleret klinisk forsøg blev tilfælde af hudreaktioner indsamlet samtidig med, at patienter eller pårørende rapporterede bivirkninger. De hyppigst rapporterede hændelser med hudirritationer i løbet af de første 24 uger af den dobbeltblindede periode med rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplastre og rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre, var henholdsvis erytem på applikationsstedet (5,7% mod 4,6%) og kløe på applikationsstedet (3,6% mod 2,8%). Procentdelen faldt hos behandlingsgruppen over tid (>24 uger) med både rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplaster og rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplaster: Henholdsvis erytem på applikationsstedet (0,8% mod 1,6%) og kløe på applikationsstedet (0,4% mod 1,2%). Kløe på applikationsstedet førte til seponering hos 1,1% af patienterne fra hver af behandlingsgrupperne under den samlede 48-ugers dobbeltblindet behandlingsfase. Reaktionen på applikationsstedet var for det meste milde til moderate i sværhedsgrad og blev bedømt som alvorlig hos mindre end 2% af patienterne.

En direkte sammenligning af frekvensen af hudirritationshændelser rapporteret i hvert af disse studier kan ikke foretages på grund af brug af forskellige dataindsamlingsmetoder.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering med oral rivastigmin har ikke været forbundet med kliniske tegn eller symptomer, og næsten alle de pågældende patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin. I de tilfælde, hvor der er set symptomer, har disse omfattet kvalme, opkastning og diarré, hypertension eller hallucinationer. På grund af kolinesterasehæmmeres vagotoniske effekt på hjerterytmen kan der også forekomme bradykardi og/eller synkope. Der har været et tilfælde af indtagelse af 46 mg oral rivastigmin. Efter traditionel behandling kom patienten sig fuldstændigt inden for 24 timer. Overdosering med rivastigmin depotplaster som følge af forkert brug/doseringsfejl (anvendelse af flere plastre på samme tid) er blevet rapporteret post-marketing. Typiske symptomer, der blev rapporteret i disse tilfælde, minder om symptomerne, der er set ved overdosering med de orale formuleringer af rivastigmin.

Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 3,4 timer og en acetylkolinesterasehæmning, som

varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering, at alle Rivastigmine 3M depotplastre straks fjernes, og at der ikke påføres nye depotplastre inden for de næste 24 timer. I tilfælde af overdosering, som efterfølges af svær kvalme og opkastning, bør anvendelse af antiemetika overvejes. Symptomatisk behandling for andre bivirkninger bør gives, hvis det skønnes nødvendigt.

Ved massiv overdosering kan atropin anvendes. En initialdosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængigt af klinisk respons. Anvendelse af skolopamin som antidot kan ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehæmmer af carbamattypen, som menes at lette kolinerg neurotransmission ved at nedsætte nedbrydningen af acetylkolin, som er frigjort af funktionelt intakte kolinerge neuroner. Følgelig har rivastigmin muligvis en forbedrende effekt på kolinergmedierede kognitive udfald ved demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en oral dosis på 3 mg aktiviteten af acetylkolinesterase (AChE) i CSF med ca. 40% inden for den første 1,5 time efter indgift. Enzymets aktivitet er tilbage på baseline-niveau ca. 9 timer efter, at den maksimale hæmmende effekt er opnået. Hos patienter med Alzheimers sygdom var rivastigmins hæmning af AChE i CSF dosisafhængig op til 6 mg, der blev indgivet to gange dagligt, som var den højeste dosis, der blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylkolinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimers var sammenlignelig med hæmningen af AChE aktivitet.

Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin depotplastre hos patienter med Alzheimers demens er blevet påvist i et 24-ugers dobbeltblindet, placebo-kontrolleret kernestudie og dets open label-forlængelsesfase og i et 48-ugers dobbeltblindet komparator studie.

24-ugers placebo-kontrolleret studie

Patienterne i det placebo-kontrollerede studie havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10-20. Virkningen blev fastslået ved brug af uafhængige domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev anvendt med regelmæssige intervaller i den 24 uger lange behandlingsperiode. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter herunder personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring såsom indkøb, opretholdelse af evnen til at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender). Resultaterne af de tre vurderingsredskaber for de 24 uger er opsummeret i tabel 2.

Tabel 2

	Rivastigmin depotplastre 9,5 mg/24 t	Rivastigmin kapsler 12 mg dagligt	Placebo
ITT-LOCF-population	N = 251	N = 256	N = 282

ADAS-Cog			
	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Gennemsnitsbaseline \pm SD	27,0 \pm 10,3	27,9 \pm 9,4	28,6 \pm 9,9
Gennemsnitsændring ved uge 24 \pm SD	-0,6 \pm 6,4	-0,6 \pm 6,2	1,0 \pm 6,8
p-værdi versus placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Gennemsnitsscore \pm SD	3,9 \pm 1,20	3,9 \pm 1,25	4,2 \pm 1,26
p-værdi versus placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Gennemsnitsbaseline \pm SD	50,1 \pm 16,3	49,3 \pm 15,8	49,2 \pm 16,0
Gennemsnitsændring ved uge 24 \pm SD	-0,1 \pm 9,1	-0,5 \pm 9,5	-2,3 \pm 9,4
p-værdi versus placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ versus placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

¹ Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselineværdi som co-variant. Negative ADAS-Cog-ændringer tyder på forbedring. Positive ADCS-ADL-ændringer tyder på forbedring.

² Baseret på CMH-testblokning (van Elteren-test) for land. ADCS-CGIC-scoring < 4 tyder på forbedring.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons fra de 24 ugers placebo-kontrolleret studie er angivet i tabel 3. Klinisk relevant forbedring var på forhånd defineret som mindst en 4-pointsforbedring på ADAS-Cog, ingen forværring på ADCS-CGIC og ingen forværring på ADCS-ADL.

Tabel 3

	Patienter med klinisk signifikant respons (%)		
	Rivastigmin depotplastre 9,5 mg/24 t N = 251	Rivastigmin kapsler 12 mg dagligt N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF-population			
Mindst 4 pointsforbedring på ADAS-Cog og ingen forværring på ADCS-CGIC og ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-værdi versus placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ versus placebo

Som antydnet ved compartment-modellen viste rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre eksponering tilsvarende den, der fås ved en oral dosis på 12 mg dagligt.

48-ugers aktiv komparator-kontrolleret studie

Patienter, der deltog i det aktive komparator-kontrollerede studie, havde en indledende baseline MMSE score på 10-24. Studiet var designet til at sammenligne effekten af 13,3 mg/24 timer depotplaster med 9,5 mg/24 timer depotplaster i løbet af en 48-ugers dobbeltblindet behandlingsfase hos patienter med Alzheimers sygdom, som viste funktionel og kognitiv tilbagegang efter en indledende 24-48 ugers åben behandlingsfase med anvendelse af en vedligeholdelsesdosis på 9,5 mg/24 timer depotplaster. Funktionel tilbagegang blev vurderet af investigator, og kognitiv tilbagegang blev defineret som et fald i MMSE score på > 2 point fra det forrige besøg eller et fald på > 3 point fra baseline. Effekten blev fastslået ved hjælp af ADAS-Cog (Alzheimers Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, en

præstationsbaseret måling af kognition) og ADCS-IADL (*Alzheimers Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living*) der vurderer instrumentale aktiviteter, som omfatter vedligeholdelse af budget, tilberedning af måltider, indkøb, evnen til at orientere sig til omgivelserne, evnen til at klare sig uden opsyn. 48-ugers resultaterne af de to vurderingsværktøjer er opsummeret i tabel 4.

Tabel 4

Population/Besøg		Rivastigmin 15 cm ²		Rivastigmin 10 cm ²		Rivastigmin 15 cm ²		Rivastigmin 10 cm ²	
		N = 265	N = 271	n	Genne msnit	n	Genne msnit	DLSM	95% CI
ADAS-Cog									
LOCF	Baseline	264	34,4	268	34,9				
	DB- uge 48	Værdi	264	38,5	268	39,7			
	Ændring	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Baseline	265	27,5	271	25,8				
	Uge 48	Værdi	265	23,1	271	19,6			
	Ændring	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – confidence interval.

DLSM – difference in least square means.

LOCF – Last Observation Carried Forward.

ADAS-cog score: En negativ forskel i DLSM indikerer større forbedring med rivastigmin 15 cm² sammenlignet med rivastigmin 10 cm².

ADCS-IADL score: En positiv forskel i DLSM indikerer større forbedring med rivastigmin 15 cm² sammenlignet med rivastigmin 10 cm².

N er antal af patienter med vurdering ved baseline (sidste vurdering i den første open-label fase) og med mindst 1 post baseline vurdering (for LOCF).

DLSM, 95% CI, og p-værdi er baseret på ANCOVA (analysis of covariance) model tilpasset for lande og baseline ADAS-cog score.

* p<0,05

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rivastigmin i alle undergrupper af den pædiatriske population med behandling af Alzheimers demens (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivastigmin fra rivastigmin depotplastre absorberes langsomt. Efter den første dosis observeres der påviselige plasmakoncentrationer efter et interval på 0,5-1 time. C_{max} nås efter 10-16 timer. Efter at have nået den maksimale koncentration mindskes plasmakoncentrationen langsomt over den resterende del af 24-timers-behandlingsperioden. Med multidosering (f.eks. ved steady state) efter udskiftning af det foregående depotplaster falder plasmakoncentrationerne først langsomt i ca. 40 minutter i gennemsnit, indtil absorptionen fra det nypåførte depotplaster bliver hurtigere end eliminationen, og plasmaniveauerne begynder at stige igen for atter at nå den maksimale koncentration efter ca. 8 timer. Ved steady state er de laveste niveauer ca. 50% af de maksimale niveauer i modsætning til oral administration, hvor koncentrationerne falder næsten til nul mellem doserne. Eksponeringen for rivastigmin (C_{max} og AUC) steg overproportionalt med en faktor på 2,6 og 4,9 ved skift fra 4,6 mg/24 timer til henholdsvis 9,5 mg/24 timer og til 13,3 mg/24 timer, hvilket er mindre udtalt end ved den orale formulering. Fluktuationsindekset (FI), som er et mål for den relative forskel mellem højeste og laveste koncentration ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}), var 0,58 for rivastigmin 4,6 mg/24 timer depotplastre, 0,77 for rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre og 0,72 for rivastigmin

13,3 mg/24 timer depotplaster, og viste dermed et mindre udsving mellem laveste og højeste koncentration end den orale formulering (FI = 3,96 (6 mg dagligt) og 4,15 (12 mg dagligt)).

I forhold til plasmakoncentrationen over 24 timer, kan der ikke direkte sættes lighedstegn mellem dosen af rivastigmin frigivet fra depotplasteret over 24 timer (mg/24 timer) og mængden (mg) rivastigmin en kapsel indeholder.

Enkelt-dosis inter-patientvariationerne i rivastigmins farmakokinetiske parametre (normaliseret til dosis/kg legemsvægt) var 43% (C_{max}) og 49% (AUC_{0-24h}) efter transdermal administration mod henholdsvis 74% og 103% efter den orale formulering. Inter-patientvariationerne i et steady state-studie af Alzheimers demens var højst 45% (C_{max}) og 43% (AUC_{0-24h}) efter brug af depotplasteret, og henholdsvis 71% og 73% efter administration af den orale formulering.

Der blev observeret en sammenhæng mellem eksponering for aktive stoffer ved steady state (rivastigmin og metabolit NAP226-90) og legemsvægt hos patienter med Alzheimers demens. Sammenlignet med en patient med en legemsvægt på 65 kg vil rivastigminkoncentrationerne ved steady state hos en patient med en legemsvægt på 35 kg være næsten fordoblet, mens koncentrationerne for en patient med en legemsvægt på 100 kg vil være omtrent halveret. Legemsvægtens indvirkning på eksponeringen for aktive stoffer tyder på, at man under titreringen skal være særligt opmærksom på patienter med meget lav legemsvægt (se pkt. 4.4).

Eksponeringen (AUC_{∞}) over for rivastigmin (og metabolitten NAP226-90) var størst, når depotplasteret blev påført øverst på ryggen, på brystet eller på overarmen, og ca. 20-30% lavere, når det blev påført maven eller låret.

Der var ingen relevant akkumulering af rivastigmin eller metabolitten NAP226-90 i plasma hos patienter med Alzheimers demens. Dog var plasmaniveauerne på andendagen højere end på førstedagen ved behandling med depotplaster.

Distribution

Rivastigmin bindes svagt til plasmaproteiner (ca. 40%). Det krydser let blod-hjerne-barrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og omfattende med en eliminationshalveringstid i plasma på ca. 3,4 timer efter fjernelse af depotplasteret. Eliminationen var absorptionshastighedsbegrænset (flip-flop-kinetik), hvilket forklarer den længere $t_{1/2}$ efter depotplaster (3,4 timer) mod oral eller intravenøs indgift (1,4 til 1,7 time). Metaboliseringen sker primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til metabolitten NAP226-90. *In vitro* viser metabolitten minimal hæmning af acetylkolinesterase (<10%). *In vitro*- og dyreforsøg har vist, at de større cytokrome P450-isoenzymmer spiller en minimal rolle i metaboliseringen af rivastigmin. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 liter/time efter en intravenøs dosis på 0,2 mg og faldt til 70 liter/time efter en intravenøs dosis på 2,7 mg, hvilket er konsistent med rivastigmins ikke-lineære, overproportionale farmakokinetik på grund af mætning af eliminationen.

M/P-ratio for AUC_{∞} var omkring 0,7 efter depotplaster administration mod 3,5 efter oral administration. Det tyder på, at der forekom meget mindre metabolisering efter dermal behandling i forhold til oral behandling. Der dannes mindre NAP226-90 efter påføring af depotplasteret, formodentlig på grund af manglende præsystemisk (hepatisk first pass) metabolisering i modsætning til oral indgift.

Elimination

Der findes spor af uændret rivastigmin i urinen. Renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej efter administration af depotplaster. Efter indgift af oral ^{14}C -rivastigmin var den renale udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den givne dosis udskilles i fæces.

Ældre population

Alder havde ingen indvirkning på eksponering for rivastigmin hos patienter med Alzheimers demens, som blev behandlet med rivastigmin depotplastre.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført nogen undersøgelser med rivastigmin depotplastre hos patienter med nedsat leverfunktion. Efter oral indgift var C_{max} for rivastigmin ca. 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med mildt til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført nogen studier med rivastigmin depotplastre hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter oral indgift var C_{max} og AUC for rivastigmin mere end dobbelt så høj hos Alzheimers-patienter med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer, men der var ingen ændringer i C_{min} og AUC for rivastigmin hos Alzheimers-patienter med svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Oral og topikal kronisk toksicitet i undersøgelser af mus, rotter, kaniner, hunde og minigrise viste kun effekt forbundet med en unormalt høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen målorgan toksicitet. Oral og topikal dosering i dyreforsøg var begrænset på grund af følsomheden af de anvendte dyremodeller.

Rivastigmin var ikke mutagen i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-test, på nær i en kromosomal Aberration Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10^4 gange den forudsete kliniske eksponering. *In vivo*-micronucleus-testen var negativ.

Der var ingen tegn på karcinogenitet i orale og topiske studier på mus og i en oral undersøgelse på rotter ved maksimalt tolereret dosis. Eksponeringen for rivastigmin og dets metabolit svarede omtrent til human eksponering med de højeste doser rivastigmin-kapsler og -depotplastre.

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælken hos dyr. Undersøgelser på gravide rotter og kaniner med oral indgift af rivastigmin gav ingen indikation af et teratogent potentiale. Der er ikke udført specifikke dermale studier på gravide dyr.

Rivastigmin-depotplastre var ikke fototoksiske. I nogle andre dermale toksicitetsundersøgelser blev der observeret en mildt irriterende effekt på laboratoriedyr, herunder kontrol dyr. Det kan tyde på, at rivastigmin depotplastre kan fremkalde mildt erytem hos patienterne. Ved administration på kaninøjne i primære øjenirritationsstudier forårsagede rivastigmin rødme og hævelse af konjunktiva, uklarhed i cornea og myosis, som varede i 7 dage. Derfor bør patienten/omsorgsgiveren undgå kontakt med øjnene efter at have rørt ved depotplasteret (se pkt. 4.4).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Bagsidelag:

- Polyester og ethylvinylacetat

DIA-matrix:

- Acrylatcopolymerklæbemiddel

- Isopropylmyristat

Dæklag:

-Polyester

6.2 Uforligeligheder

For at forhindre interferens med depotplasterets klæbeegenskaber må huden ikke påføres creme, lotion eller pudder på det område, hvor lægemidlet skal påføres.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Varmeforseglede breve af papir/aluminium/acrylonitril-methacrylatcopolymerlaminat. Et brev indeholder et depotplaster.

Fås i pakker med 7, 30, 60 og 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Brugte depotplastre foldes sammen på midten med den klæbende side indad, placeres i det originale brev og kasseres på en sikker måde utilgængeligt for børn. Brugte eller ubrugte depotplastre destrueres i henhold til lokale retningslinjer eller indleveres på apoteket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/911/001
EU/1/14/911/002
EU/1/14/911/003
EU/1/14/911/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert depotplaster frigiver 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 8,3 cm² indeholder 14,33 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster

Rektangulære plastre, cirka 3,5 cm x 2,6 cm med afrundede hjørner. Hvert plaster består af en kombination af et aftageligt, gennemsigtigt dæklag, et funktionslag bestående af DVA-matrix og et beskyttelseslag på bagsiden. Bagsidelaget er gennemsigtigt til gennemskinskeligt, mærket med "R10" i et gentagelsesmønster.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens. Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Som ved al behandling af patienter med demens bør rivastigminterapi kun påbegyndes, hvis der er en omsorgsgivende person, som løbende vil administrere og holde øje med behandlingen hos patienten.

Dosering

Depotplastre	Rivastigminfrigivelse pr. 24 timer <i>in vivo</i>
Rivastigmin 4,6 mg/24 timer	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 timer	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 timer*	13,3 mg

*En marknadføringsstilladelse for Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 timer depotplaster er i øjeblikket ikke til rådighed, denne styrke kan være tillængelig fra andre marknadføringsstilladelse indehavere.

Initialdosis

Behandlingen indledes med 4,6 mg/24 timer.

Vedligeholdelsesdosis

Efter mindst fire ugers behandling, og hvis denne dosis ifølge den behandlende læge tåles godt, bør dosis med 4,6 mg/24 timer øges til 9,5 mg/24 timer, som er den anbefalede virksomme dosis, anvendes så længe der er terapeutisk effekt for patienten.

Dosiseskalering

9,5 mg/24 timer er den anbefalede daglige virksomme dosis, som bør anvendes, så længe der er terapeutisk effekt for patienten. Hvis dette tåles godt, og kun efter minimum 6 måneders behandling med 9,5 mg/24 timer, kan den behandlende læge overveje at øge dosis til 13,3 mg/24 timer, hos patienter som har vist betydningsfuld kognitiv tilbagegang (fx nedgang i MMSE) og/eller funktionel nedgang (baseret på lægens bedømmelse) ved anvendelse af den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis på 9,5 mg/24 timer (se pkt 5.1).

Den kliniske fordel af rivastigmin bør revurderes regelmæssigt. Seponering bør også overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt ved den optimale dosis.

Hvis der observeres gastrointestinale bivirkninger, bør behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil bivirkningerne er ophørt. Behandlingen med depotplaster kan genoptages ved samme dosis, hvis behandlingen kun er afbrudt i 3 dage. Er afbrydelsen af længere varighed, genoptages behandlingen med 4,6 mg/24 timer.

Skift fra kapsler eller oral opløsning til depotplastre

Baseret på sammenlignelig eksponering mellem oral og transdermal rivastigmin (se pkt. 5.2), kan patienter, som behandles med rivastigmin kapsler eller oral opløsning, skiftes til Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre, som følger:

- En patient, som får en dosis på 3 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En patient, som får en dosis på 6 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En patient, som får en stabil og veltolereret dosis på 9 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 9,5 mg/24 timer depotplastre. Hvis den orale dosis på 9 mg/dag ikke er stabil og veltolereret, anbefales et skift til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En patient, som får en dosis på 12 mg/dag oral rivastigmin, kan skiftes til 9,5 mg/24 timer depotplastre.

Efter at have skiftet til 4,6 mg/24 timer depotplastre, bør dosis på 4,6 mg/24 timer, forudsat at denne er veltolereret efter minimum 4 ugers behandling, øges til 9,5 mg/24 timer, som er den anbefalede effektive dosis.

Det anbefales at påføre det første depotplaster dagen efter den sidste orale dosis.

Specielle populationer

- Pædiatrisk population: Der er ingen relevante indikationer for brug af Rivastigmine 3M Health Care Ltd. i den pædiatriske population til behandling af Alzheimers demens.
- Patienter med en legemsvægt på under 50 kg: Særlig forsigtighed bør udvises ved titrering hos patienter med en legemsvægt på under 50 kg ud over den anbefalede virksomme dosis på 9,5 mg/24 timer (se pkt. 4.4). De kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.
- Nedsat leverfunktion: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter observeret med de orale formuleringer, bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion kan opleve flere bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4 og 5.2).
- Nedsat nyrefunktion: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter observeret med de orale formuleringer, bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyrefunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Depotplasteret påføres én gang dagligt på ren, tør, hårløs intakt sund hud på ryg, overarm eller bryst på et sted, hvor stramt tøj ikke kan gnide mod plasteret. Det frarådes at påføre depotplasteret på låret eller på maven, da der er observeret mindsket biotilgængelighed af rivastigmin, når depotplasteret påføres disse områder af kroppen.

Depotplasteret må ikke påføres rød eller irriteret hud eller hud med rifter. For at mindske risikoen for hudirritation bør der gå mindst 14 dage mellem, at plasteret påføres samme sted på huden.

Patienter og omsorgspersoner bør instrueres i vigtige administrationsinstruktioner:

- Foregående dags plaster skal fjernes inden det hver dag påføres et nyt plaster (se pkt. 4.9).
- Plasteret udskiftes efter 24 timer. Der må kun påføres ét plaster ad gangen (se pkt. 4.9).
- Plasteret trykkes godt ned i mindst 30 sekunder med håndfladen, indtil kanterne sidder godt fast.
- Hvis plasteret falder af, skal et nyt plaster påføres for resten af dagen. Det skal derefter udskiftes på samme tid som sædvanlig næste dag.
- Plasteret kan anvendes i hverdagsituationer, herunder badning og varmt vejr.
- Plasteret bør ikke udsættes for eksterne varmekilder (fx kraftigt sollys, sauna, solarium) i længre perioder.
- Plasteret må ikke klippes i stykker.

4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for det aktive stof rivastigmin, over for andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplaster (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger øges generelt ved højere doser, især ved dosisændringer. Hvis behandlingen afbrydes i mere end 3 dage, skal den genoptages med 4,6 mg/24 timer.

Forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl, der resulterer i overdosering

Forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl med rivastigmin depotplaster har resulteret i alvorlige bivirkninger, nogle tilfælde har krævet hospitalsindlæggelse og i sjældne tilfælde ført til dødsfald (se pkt. 4.9). De fleste tilfælde af forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl har omfattet ikke at fjerne det gamle plaster, når nyt plaster sættes på, og brug af flere plastre på samme tid. Patienterne og deres omsorgspersoner skal instrueres i vigtige administrationsinstruktioner for Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster (se pkt. 4.2)

Gastrointestinale gener

Gastrointestinale gener som kvalme, opkastning og diarré er dosisrelaterede og kan specielt forekomme, når behandlingen påbegyndes, og/eller når dosis øges (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekommer hyppigere hos kvinder. Patienter, som viser tegn eller symptomer på dehydrering som følge af langvarig opkastning eller diarré, kan behandles med intravenøs væske og dosisnedsættelse eller seponering, hvis tilstanden erkendes hurtigt og behandles omgående. Dehydrering kan få alvorlige følger.

Vægttab

Patienter med Alzheimers demens kan tabe sig, når de tager kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Patientens vægt bør overvåges under behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Andre bivirkninger

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre:

- til patienter med sygt sinus-syndrom eller overledningsforstyrrelser (sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok) (se pkt. 4.8)
- til patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme, da rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion (se pkt. 4.8)
- til patienter, som er prædisponeret for urinvejsobstruktion og krampeanfald, da kolinomimetika kan forårsage eller forværre disse sygdomme
- til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Hudreaktioner på applikationsstedet

Hudreaktioner på applikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster og er ofte lette eller moderate i intensitet. Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Disse reaktioner er ikke i sig selv et tegn på overfølsomhed. Brug af rivastigminplaster kan imidlertid medføre allergisk kontaktdermatitis.

Allergisk kontaktdermatitis skal mistænkes, hvis reaktioner på applikationsstedet spredte sig uden for selve plasteret, hvis der er tegn på en kraftigere lokal reaktion (f.eks. tiltagende erytem, ødem, papler, vesikler), og hvis symptomerne ikke forbedres betydeligt inden for 48 timer efter fjernelse af plasteret. I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter, der får reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplasteret, og som fortsat har behov for rivastigminbehandling, bør kun skiftes over til oral rivastigmin efter en negativ allergitest og under tæt supervision. Det er muligt, at nogle patienter, der er sensibiliseret over for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplasteret, ikke vil være i stand til at tage nogen form for rivastigmin.

Der har været sjældne post-marketing-indberetninger om patienter, der har fået disseminerede overfølsomhedsreaktioner i huden efter administration af rivastigmin uanset administrationsvej (oral, transdermal). I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Rivastigmin kan forværre eller inducere ekstrapyramidale symptomer.

Undgå kontakt med øjnene efter håndtering af Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre (se pkt. 5.3). Hænderne skal vaskes med sæbe og vand efter fjernelse af plasteret. I tilfælde af kontakt med øjnene, eller hvis øjnene bliver røde efter håndtering af plasteret, skyld straks grundigt med vand og søg læge, hvis symptomerne ikke forsvinder.

Specielle populationer

- Patienter med en legemsvægt på under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger (se pkt. 4.2). Patienter skal titreres forsigtigt og monitoreres for bivirkninger (fx overdreven kvalme eller opkastning) og overvej at reducere vedligeholdelsesdosis til 4,6 mg/24 timer depotplaster, hvis sådanne bivirkninger udvikler sig.
- Nedsat leverfunktion: Patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Overvej at anvende 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimum** dosis hos disse patienter.
- Nedsat nyrefunktion: Patienter med klinisk signifikant nedsat nyrefunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Overvej at anvende 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimum** dosis hos disse patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Rivastigmin er en kolinesterasehæmmer og kan forstærke virkningen af muskelrelaksantia af succinylkolintypen under anæstesi. Der anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesimiddel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af sine farmakodynamiske virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre kolinomimetika, og det kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem oral rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i undersøgelser med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og oral rivastigmin.

Samtidig indgift af rivastigmin og almindeligt ordinerede lægemidler associeres ikke med en ændring i rivastigmins kinetik eller en øget risiko for klinisk relevante uønskede virkninger. Eksempler på disse lægemidler er: antacida, antiemetika, antidiabetika, centralt virkende antihypertensiva, betablokkere, calciumkanalblokkere, inotrope midler, midler mod angina pectoris, non-steroide antiinflammatoriske stoffer, østrogener, analgetika, benzodiazepiner og antihistaminer.

Ifølge dets metabolisme forekommer metaboliske interaktioner med andre lægemidler højst sandsynligt ikke, selvom rivastigmin kan hæmme den butyrylcholinesterase-medierede metabolisme af andre stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. I peri-/postnatale undersøgelser på rotter blev der observeret forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Rivastigmin udskilles i mælken hos dyr. Hvorvidt rivastigmin udskilles i human mælk, vides ikke. Kvinder i behandling med rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Der blev ikke observeret effekt på fertiliteten eller fosterudviklingen hos rotter og kaniner undtaget ved doser, der medførte maternel toksicitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Alzheimers sygdom kan medføre en gradvis forringelse af køreegenskaberne eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre synkope eller delirium. Som følge heraf påvirker rivastigmin i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Derfor bør rivastigminbehandlede demenspatienters evne til fortsat at køre bil eller betjene udviklede maskiner løbende vurderes af den behandlende læge.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Hudreaktioner på applikationsstedet (normalt let til moderat erytem på applikationsstedet), er de hyppigste bivirkninger observeret ved brug af rivastigmin depotplaster. De næst mest almindelige

bivirkninger er gastrointestinale, herunder kvalme og opkastning.

Bivirkninger i tabel 1 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser de bivirkninger, som blev rapporteret hos 854 patienter med Alzheimers demens behandlet med rivastigmin depotplastre med en varighed på 24-48 uger og fra post-marketing data i randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivkontrollerede kliniske studier.

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Anoreksi, nedsat appetit
Ikke almindelig	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Angst, depression, delirium, agitation
Ikke almindelig	Aggression
Ikke kendt	Hallucinationer, rastløshed
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine, synkope, svimmelhed
Ikke almindelig	Psikomotorisk hyperaktivitet
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer
Ikke kendt	Forværring af Parkinsons sygdom, krampeanfald
Hjerte	
Ikke almindelig	Bradykardi
Ikke kendt	Atrioventrikulært blok, atrieflimren, takykardi, syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme	
Ikke kendt	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, mavesmerter
Ikke almindelig	Mavesår
Ikke kendt	Pancreatitis
Lever og galdeveje	
Ikke kendt	Hepatitis, forhøjede leverfunktionstest
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt
Ikke kendt	Kløe, erytem, urticaria, blærer, allergisk dermatitis, spredte kutane overfølsomhedsreaktioner
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Hudreaktioner på applikationsstedet (f.eks. erytem på applikationsstedet, kløe ved applikationsstedet, ødem ved applikationsstedet, dermatitis på applikationsstedet, irritation ved applikationsstedet), asteniske lidelser (f.eks. træthed, asteni), pyreksi, væggtab
Sjælden	Fald

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Når der blev anvendt højere doser end 13,3 mg/24 timer i ovennævnte placebo-kontrollerede studie, blev der observeret søvnløshed og hjertesvigt oftere end med 13,3 mg/24 timer eller placebo. Det tyder

på en dosis-effekt-sammenhæng. Disse bivirkninger forekom dog ikke med en højere frekvens for rivastigmin 13,3 mg/24 timer end for placebo.

Følgende bivirkninger er kun observeret med rivastigmin-kapsler og oral opløsning og ikke i kliniske studier med rivastigmin depotplaster: Døsighed, utilpashed, tremor, konfusion, øget perspiration (almindelig), sår på tolvfingertarmen, angina pectoris (sjælden), gastrointestinal blødning (meget sjælden) samt nogle tilfælde af svære opkastninger, der blev associeret med øsofagusruptur (ikke kendt).

Hudirritation

I et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg blev hudreaktionerne ved hvert besøg målt i forhold til en hudirritationsskala, som målte graden af erytem, ødem, afskalning, fissurer, kløe og smerte/svie/brænden på applikationsstedet. Det mest almindeligt observerede symptom var erytem, som hos langt de fleste patienter forsvandt inden for 24 timer. I det 24-ugers dobbeltblindede studie var de mest almindeligt observerede symptomer (hudirritationsskalaen) med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre meget let (21,8%), mildt (12,5%) eller moderat (6,5%) erytem eller meget let (11,9%), mild (7,3%) eller moderat (5,0%) kløe. De mest almindeligt observerede svære symptomer med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre var kløe (1,7%) og erytem (1,1%). De fleste hudreaktioner var begrænset til applikationsstedet og resulterede kun i afbrydelse hos 2,4% af patienterne i rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre-behandlingsgruppen.

I et 48-ugers aktivkontrolleret klinisk forsøg blev tilfælde af hudreaktioner indsamlet samtidig med, at patienter eller pårørende rapporterede bivirkninger. De hyppigst rapporterede hændelser med hudirritationer i løbet af de første 24 uger af den dobbeltblindede periode med rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplastre og rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre, var henholdsvis erytem på applikationsstedet (5,7% mod 4,6%) og kløe på applikationsstedet (3,6% mod 2,8%). Procentdelen faldt hos behandlingsgruppen over tid (>24 uger) med både rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplaster og rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplaster: Henholdsvis erytem på applikationsstedet (0,8% mod 1,6%) og kløe på applikationsstedet (0,4% mod 1,2%). Kløe på applikationsstedet førte til seponering hos 1,1% af patienterne fra hver af behandlingsgrupperne under den samlede 48-ugers dobbeltblindet behandlingsfase. Reaktionen på applikationsstedet var for det meste milde til moderate i sværhedsgrad og blev bedømt som alvorlig hos mindre end 2% af patienterne.

En direkte sammenligning af frekvensen af hudirritationshændelser rapporteret i hvert af disse studier kan ikke foretages på grund af brug af forskellige dataindsamlingsmetoder.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering med oral rivastigmin har ikke været forbundet med kliniske tegn eller symptomer, og næsten alle de pågældende patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin. I de tilfælde, hvor der er set symptomer, har disse omfattet kvalme, opkastning og diarré, hypertension eller hallucinationer. På grund af kolinesterasehæmmeres vagotoniske effekt på hjerterytmen kan der også forekomme bradykardi og/eller synkope. Der har været et tilfælde af indtagelse af 46 mg oral rivastigmin. Efter traditionel behandling kom patienten sig fuldstændigt inden for 24 timer. Overdosering med rivastigmin depotplaster som følge af forkert brug/doseringsfejl (anvendelse af flere plastre på samme tid) er blevet rapporteret post-marketing. Typiske symptomer, der blev rapporteret i disse tilfælde, minder om symptomerne, der er set ved overdosering med de orale formuleringer af rivastigmin.

Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 3,4 timer og en acetylkolinesterasehæmning, som

varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering, at alle Rivastigmine 3M depotplastre straks fjernes, og at der ikke påføres nye depotplastre inden for de næste 24 timer. I tilfælde af overdosering, som efterfølges af svær kvalme og opkastning, bør anvendelse af antiemetika overvejes. Symptomatisk behandling for andre bivirkninger bør gives, hvis det skønnes nødvendigt.

Ved massiv overdosering kan atropin anvendes. En initialdosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængigt af klinisk respons. Anvendelse af skolopamin som antidot kan ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehæmmer af carbamattypen, som menes at lette kolinerg neurotransmission ved at nedsætte nedbrydningen af acetylkolin, som er frigjort af funktionelt intakte kolinerge neuroner. Følgelig har rivastigmin muligvis en forbedrende effekt på kolinergmedierede kognitive udfald ved demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en oral dosis på 3 mg aktiviteten af acetylkolinesterase (AChE) i CSF med ca. 40% inden for den første 1,5 time efter indgift. Enzymets aktivitet er tilbage på baseline-niveau ca. 9 timer efter, at den maksimale hæmmende effekt er opnået. Hos patienter med Alzheimers sygdom var rivastigmins hæmning af AChE i CSF dosisafhængig op til 6 mg, der blev indgivet to gange dagligt, som var den højeste dosis, der blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylkolinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimers var sammenlignelig med hæmningen af AChE aktivitet.

Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin depotplastre hos patienter med Alzheimers demens er blevet påvist i et 24-ugers dobbeltblindet, placebo-kontrolleret kernestudie og dets open label-forlængelsesfase og i et 48-ugers dobbeltblindet komparator studie.

24-ugers placebo-kontrolleret studie

Patienterne i det placebo-kontrollerede studie havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10-20. Virkningen blev fastslået ved brug af uafhængige domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev anvendt med regelmæssige intervaller i den 24 uger lange behandlingsperiode. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter herunder personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring såsom indkøb, opretholdelse af evnen til at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender). Resultaterne af de tre vurderingsredskaber for de 24 uger er opsummeret i tabel 2.

Tabel 2

	Rivastigmin depotplastre 9,5 mg/24 t	Rivastigmin kapsler 12 mg dagligt	Placebo
ITT-LOCF-population	N = 251	N = 256	N = 282

ADAS-Cog			
	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Gennemsnitsbaseline \pm SD	27,0 \pm 10,3	27,9 \pm 9,4	28,6 \pm 9,9
Gennemsnitsændring ved uge 24 \pm SD	-0,6 \pm 6,4	-0,6 \pm 6,2	1,0 \pm 6,8
p-værdi versus placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Gennemsnitsscore \pm SD	3,9 \pm 1,20	3,9 \pm 1,25	4,2 \pm 1,26
p-værdi versus placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Gennemsnitsbaseline \pm SD	50,1 \pm 16,3	49,3 \pm 15,8	49,2 \pm 16,0
Gennemsnitsændring ved uge 24 \pm SD	-0,1 \pm 9,1	-0,5 \pm 9,5	-2,3 \pm 9,4
p-værdi versus placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ versus placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

¹ Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselineværdi som co-variant. Negative ADAS-Cog-ændringer tyder på forbedring. Positive ADCS-ADL-ændringer tyder på forbedring.

² Baseret på CMH-testblokning (van Elteren-test) for land. ADCS-CGIC-scoring < 4 tyder på forbedring.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons fra de 24 ugers placebo-kontrolleret studie er angivet i tabel 3. Klinisk relevant forbedring var på forhånd defineret som mindst en 4-pointsforbedring på ADAS-Cog, ingen forværring på ADCS-CGIC og ingen forværring på ADCS-ADL.

Tabel 3

	Patienter med klinisk signifikant respons (%)		
	Rivastigmin depotplastre 9,5 mg/24 t N = 251	Rivastigmin kapsler 12 mg dagligt N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF-population			
Mindst 4 pointsforbedring på ADAS-Cog og ingen forværring på ADCS-CGIC og ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-værdi versus placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ versus placebo

Som antydnet ved compartment-modellen viste rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre eksponering tilsvarende den, der fås ved en oral dosis på 12 mg dagligt.

48-ugers aktiv komparator-kontrolleret studie

Patienter, der deltog i det aktive komparator-kontrollerede studie, havde en indledende baseline MMSE score på 10-24. Studiet var designet til at sammenligne effekten af 13,3 mg/24 timer depotplaster med 9,5 mg/24 timer depotplaster i løbet af en 48-ugers dobbeltblindet behandlingsfase hos patienter med Alzheimers sygdom, som viste funktionel og kognitiv tilbagegang efter en indledende 24-48 ugers åben behandlingsfase med anvendelse af en vedligeholdelsesdosis på 9,5 mg/24 timer depotplaster. Funktionel tilbagegang blev vurderet af investigator, og kognitiv tilbagegang blev defineret som et fald i MMSE score på > 2 point fra det forrige besøg eller et fald på > 3 point fra baseline. Effekten blev fastslået ved hjælp af ADAS-Cog (Alzheimers Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, en

præstationsbaseret måling af kognition) og ADCS-IADL (*Alzheimers Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living*) der vurderer instrumentale aktiviteter, som omfatter vedligeholdelse af budget, tilberedning af måltider, indkøb, evnen til at orientere sig til omgivelserne, evnen til at klare sig uden opsyn. 48-ugers resultaterne af de to vurderingsværktøjer er opsummeret i tabel 4.

Tabel 4

Population/Besøg		Rivastigmin 15 cm ²		Rivastigmin 10 cm ²		Rivastigmin 15 cm ²		Rivastigmin 10 cm ²	
		N = 265	N = 271	n	Genne msnit	n	Genne msnit	DLSM	95% CI
ADAS-Cog									
LOCF	Baseline	264	34,4	268	34,9				
	DB- uge 48	Værdi	264	38,5	268	39,7			
	Ændring	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Baseline	265	27,5	271	25,8				
	Uge 48	Værdi	265	23,1	271	19,6			
	Ændring	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

CI – confidence interval.

DLSM – difference in least square means.

LOCF – Last Observation Carried Forward.

ADAS-cog score: En negativ forskel i DLSM indikerer større forbedring med rivastigmin 15 cm² sammenlignet med rivastigmin 10 cm².

ADCS-IADL score: En positiv forskel i DLSM indikerer større forbedring med rivastigmin 15 cm² sammenlignet med rivastigmin 10 cm².

N er antal af patienter med vurdering ved baseline (sidste vurdering i den første open-label fase) og med mindst 1 post baseline vurdering (for LOCF).

DLSM, 95% CI, og p-værdi er baseret på ANCOVA (analysis of covariance) model tilpasset for lande og baseline ADAS-cog score.

* p<0,05

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rivastigmin i alle undergrupper af den pædiatriske population med behandling af Alzheimers demens (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivastigmin fra rivastigmin depotplastre absorberes langsomt. Efter den første dosis observeres der påviselige plasmakoncentrationer efter et interval på 0,5-1 time. C_{max} nås efter 10-16 timer. Efter at have nået den maksimale koncentration mindskes plasmakoncentrationen langsomt over den resterende del af 24-timers-behandlingsperioden. Med multidosering (f.eks. ved steady state) efter udskiftning af det foregående depotplaster falder plasmakoncentrationerne først langsomt i ca. 40 minutter i gennemsnit, indtil absorptionen fra det nypåførte depotplaster bliver hurtigere end eliminationen, og plasmaniveauerne begynder at stige igen for atter at nå den maksimale koncentration efter ca. 8 timer. Ved steady state er de laveste niveauer ca. 50% af de maksimale niveauer i modsætning til oral administration, hvor koncentrationerne falder næsten til nul mellem doserne. Eksponeringen for rivastigmin (C_{max} og AUC) steg overproportionalt med en faktor på 2,6 og 4,9 ved skift fra 4,6 mg/24 timer til henholdsvis 9,5 mg/24 timer og til 13,3 mg/24 timer, hvilket er mindre udtalt end ved den orale formulering. Fluktuationsindekset (FI), som er et mål for den relative forskel mellem højeste og laveste koncentration ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}), var 0,58 for rivastigmin 4,6 mg/24 timer depotplastre, 0,77 for rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre og 0,72 for rivastigmin

13,3 mg/24 timer depotplaster, og viste dermed et mindre udsving mellem laveste og højeste koncentration end den orale formulering (FI = 3,96 (6 mg dagligt) og 4,15 (12 mg dagligt)).

I forhold til plasmakoncentrationen over 24 timer, kan der ikke direkte sættes lighedstegn mellem dosen af rivastigmin frigivet fra depotplasteret over 24 timer (mg/24 timer) og mængden (mg) rivastigmin en kapsel indeholder.

Enkelt-dosis inter-patientvariationerne i rivastigmins farmakokinetiske parametre (normaliseret til dosis/kg legemsvægt) var 43% (C_{max}) og 49% (AUC_{0-24h}) efter transdermal administration mod henholdsvis 74% og 103% efter den orale formulering. Inter-patientvariationerne i et steady state-studie af Alzheimers demens var højst 45% (C_{max}) og 43% (AUC_{0-24h}) efter brug af depotplasteret, og henholdsvis 71% og 73% efter administration af den orale formulering.

Der blev observeret en sammenhæng mellem eksponering for aktive stoffer ved steady state (rivastigmin og metabolit NAP226-90) og legemsvægt hos patienter med Alzheimers demens. Sammenlignet med en patient med en legemsvægt på 65 kg vil rivastigminkoncentrationerne ved steady state hos en patient med en legemsvægt på 35 kg være næsten fordoblet, mens koncentrationerne for en patient med en legemsvægt på 100 kg vil være omtrent halveret. Legemsvægtens indvirkning på eksponeringen for aktive stoffer tyder på, at man under titreringen skal være særligt opmærksom på patienter med meget lav legemsvægt (se pkt. 4.4).

Eksponeringen (AUC_{∞}) over for rivastigmin (og metabolitten NAP226-90) var størst, når depotplasteret blev påført øverst på ryggen, på brystet eller på overarmen, og ca. 20-30% lavere, når det blev påført maven eller låret.

Der var ingen relevant akkumulering af rivastigmin eller metabolitten NAP226-90 i plasma hos patienter med Alzheimers demens. Dog var plasmaniveauerne på andendagen højere end på førstedagen ved behandling med depotplaster.

Distribution

Rivastigmin bindes svagt til plasmaproteiner (ca. 40%). Det krydser let blod-hjerne-barrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og omfattende med en eliminationshalveringstid i plasma på ca. 3,4 timer efter fjernelse af depotplasteret. Eliminationen var absorptionshastighedsbegrænset (flip-flop-kinetik), hvilket forklarer den længere $t_{1/2}$ efter depotplaster (3,4 timer) mod oral eller intravenøs indgift (1,4 til 1,7 time). Metaboliseringen sker primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til metabolitten NAP226-90. *In vitro* viser metabolitten minimal hæmning af acetylkolinesterase (<10%). *In vitro*- og dyreforsøg har vist, at de større cytokrome P450-isoenzymmer spiller en minimal rolle i metaboliseringen af rivastigmin. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 liter/time efter en intravenøs dosis på 0,2 mg og faldt til 70 liter/time efter en intravenøs dosis på 2,7 mg, hvilket er konsistent med rivastigmins ikke-lineare, overproportionale farmakokinetik på grund af mætning af eliminationen.

M/P-ratio for AUC_{∞} var omkring 0,7 efter depotplaster administration mod 3,5 efter oral administration. Det tyder på, at der forekom meget mindre metabolisering efter dermal behandling i forhold til oral behandling. Der dannes mindre NAP226-90 efter påføring af depotplasteret, formodentlig på grund af manglende præsystemisk (hepatisk first pass) metabolisering i modsætning til oral indgift.

Elimination

Der findes spor af uændret rivastigmin i urinen. Renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej efter administration af depotplaster. Efter indgift af oral ^{14}C -rivastigmin var den renale udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den givne dosis udskilles i fæces.

Ældre population

Alder havde ingen indvirkning på eksponering for rivastigmin hos patienter med Alzheimers demens, som blev behandlet med rivastigmin depotplastre.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført nogen undersøgelser med rivastigmin depotplastre hos patienter med nedsat leverfunktion. Efter oral indgift var C_{max} for rivastigmin ca. 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med mildt til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført nogen studier med rivastigmin depotplastre hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter oral indgift var C_{max} og AUC for rivastigmin mere end dobbelt så høj hos Alzheimers-patienter med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer, men der var ingen ændringer i C_{min} og AUC for rivastigmin hos Alzheimers-patienter med svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Oral og topikal kronisk toksicitet i undersøgelser af mus, rotter, kaniner, hunde og minigrise viste kun effekt forbundet med en unormalt høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen målorgan toksicitet. Oral og topikal dosering i dyreforsøg var begrænset på grund af følsomheden af de anvendte dyremodeller.

Rivastigmin var ikke mutagen i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-test, på nær i en kromosomal Aberration Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10^4 gange den forudsete kliniske eksponering. *In vivo*-micronucleus-testen var negativ.

Der var ingen tegn på karcinogenitet i orale og topiske studier på mus og i en oral undersøgelse på rotter ved maksimalt tolereret dosis. Eksponeringen for rivastigmin og dets metabolit svarede omtrent til human eksponering med de højeste doser rivastigmin-kapsler og -depotplastre.

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælken hos dyr. Undersøgelser på gravide rotter og kaniner med oral indgift af rivastigmin gav ingen indikation af et teratogent potentiale. Der er ikke udført specifikke dermale studier på gravide dyr.

Rivastigmin-depotplastre var ikke fototoksiske. I nogle andre dermale toksicitetsundersøgelser blev der observeret en mildt irriterende effekt på laboratoriedyr, herunder kontrol dyr. Det kan tyde på, at rivastigmin depotplastre kan fremkalde mildt erytem hos patienterne. Ved administration på kaninøjne i primære øjenirritationsstudier forårsagede rivastigmin rødme og hævelse af konjunktiva, uklarhed i cornea og myosis, som varede i 7 dage. Derfor bør patienten/omsorgsgiveren undgå kontakt med øjnene efter at have rørt ved depotplasteret (se pkt. 4.4).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Bagsidelag:

- Polyester og ethylvinylacetat

DIA-matrix:

- Acrylatcopolymerklæbemiddel

- Isopropylmyristat

Dæklag:

-Polyester

6.2 Uforligeligheder

For at forhindre interferens med depotplasterets klæbeegenskaber må huden ikke påføres creme, lotion eller pudder på det område, hvor lægemidlet skal påføres.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Varmeforseglede breve af papir/aluminium/acrylonitril-methacrylatcopolymerlaminat. Et brev indeholder et depotplaster.

Fås i pakker med 7, 30, 60 og 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Brugte depotplastre foldes sammen på midten med den klæbende side indad, placeres i det originale brev og kasseres på en sikker måde utilgængeligt for børn. Brugte eller ubrugte depotplastre destrueres i henhold til lokale retningslinjer eller indleveres på apoteket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/911/005
EU/1/14/911/006
EU/1/14/911/007
EU/1/14/911/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

Enestia
Klöknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

På tidspunktet for udstedelsen af markedsføringstilladelsen er det ikke påkrævet, at der fremsendes periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal imidlertid fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel, såfremt lægemidlet bliver inkluderet på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved lancering og efter lancering af depotplaster, og efter diskussioner og enighed med de nationale myndigheder i hvert medlemsland, hvor Rivastigmine 3M Health Care Ltd. er markedsført, sikre at alle læger, der forventes at udskrive Rivastigmine 3M Health Care Ltd. er forsynet med en informationspakke indeholdende følgende ting:

- Produktresumé

- Huskekort til patienter
- Instruktioner om at forsyne patienter og sundhedsprofessionelle med huskekort til patienter

Huskekort til patienter bør indeholde følgende centrale budskaber:

- Fjern det gamle plaster før ET nyt plaster påsættes.
- Kun et plaster per dag.
- Klip ikke plasteret i stykker.
- Tryk plasteret fast på huden i mindst 30 sekunder ved brug af håndfladen.
- Hvordan huskekortet skal bruges til at registrere påsætning og fjernelse af plaster.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depotplaster på 4,15 cm² indeholder 7,17 mg rivastigmin og afgiver 4,6 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polyester, ethylvinylacetat, acrylatcopolymerklæbemiddel og isopropylmyristat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depotplastre
30 depotplastre
60 depotplastre
90 depotplastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Transdermal anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i originalemballeger for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/911/001 [7 breve]
EU/1/14/911/002 [30 breve]
EU/1/14/911/003 [60 breve]
EU/1/14/911/004 [90 breve]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin
Transdermal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 depotplaster pr. brev

6. ANDET

Påsæt et plaster om dagen. Det gamle plaster skal tages af før ET nyt plaster påsættes.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depotplaster på 8,3 cm² indeholder 14,33 mg rivastigmin og afgiver 9,5 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polyester, ethylvinylacetat, acrylatcopolymerklæbemiddel og isopropylmyristat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depotplastre
30 depotplastre
60 depotplastre
90 depotplastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Transdermal anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/911/005 [7 breve]
EU/1/14/911/006 [30 breve]
EU/1/14/911/007 [60 breve]
EU/1/14/911/008 [90 breve]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin
Transdermal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 depotplaster pr. brev

6. ANDET

Påsæt et plaster om dagen. Det gamle plaster skal tages af før ET nyt plaster påsættes.

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rivastigmine 3M Health Care Ltd. til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.
-

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Sådan skal du bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive lægemiddel i Rivastigmine 3M Health Care Ltd. er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers demens dør visse nerveceller i hjernen, hvilket resulterer i lave niveauer af neurotransmitteren acetylcholin (et stof, som bruges af nervecellerne til at kommunikere med hinanden). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved at blokere disse enzymer kan Rivastigmine 3M Health Care Ltd. medvirke til, at acetylcholin-indholdet øges i hjernen, hvilket hjælper med at reducere symptomerne på Alzheimers sygdom.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. anvendes til behandling af voksne patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, en fremadskridende hjernesygdom, der gradvis påvirker hukommelse, åndsevne og adfærd.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Brug ikke Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- hvis du er allergisk over for rivastigmin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for en lignende type medicin (carbamaterivater).
- hvis du får en hudreaktion, som spreder sig uden for selve plasteret, hvis der er en kraftigere lokal reaktion (som fx blærer, tiltagende betændelse i huden, hævelse), og hvis det ikke bliver bedre inden for 48 timer efter, at plasteret er fjernet.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge og ikke bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Advarsel og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Rivastigmine 3M Health Care Ltd. :

- hvis du har eller har haft uregelmæssig hjerterytme (puls).
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.
- hvis du har nedsat leverfunktion.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du bruger denne medicin.

Hvis du ikke har brugt et depotplaster i flere dage, skal du ikke bruge det næste, før du har talt med din læge.

Brug til børn og teenagere

Der er ingen relevante indikationer for brug af Rivastigmine 3M Health Care Ltd. til behandling af Alzheimers sygdom hos børn og teenagere.

Brug af anden medicin sammen med Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kan påvirke antikonceptiv medicin hvoraf noget er medicin, der bruges mod mavekramper eller spasmer (fx dicyclomin), til at behandle Parkinsons sygdom (fx amantadin) eller til at forebygge transportsyge (fx difenhydramin, scopolamin eller meclizin).

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre, skal du fortælle det til din læge, da Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd. afvejes i forhold til de mulige bivirkninger på fosteret. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. må ikke bruges under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre kan fremkalde besvimelse eller stærk forvirring. Hvis du føler dig svag eller konfus, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

3. Sådan skal du bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Brug altid Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel, eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet.

VIGTIGT:

- **Fjern det gamle plaster, før du påsætter ÉT nyt plaster.**
- **Kun et plaster pr. dag.**
- **Klip ikke plasteret i stykker.**
- **Tryk plasteret fast på huden i mindst 30 sekunder ved brug af håndfladen.**

Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilket Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster, der er bedst egnet til dig.

- Behandlingen starter normalt med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer.
- Den anbefalede sædvanlige daglige dosis er Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer.
- Du må kun bruge ét plaster ad gangen. Udskift plasteret med et nyt efter 24 timer.

Under behandlingen kan din læge justere dosis, så den passer bedre til dig.

Hvis du ikke har brugt et depotplaster i 3 dage, skal du tale med din læge, før du bruger det næste. Behandling med depotplaster kan genoptages ved samme dosis, hvis behandlingen ikke har været afbrudt i mere end 3 dage. Ellers vil din læge genstarte din behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer.

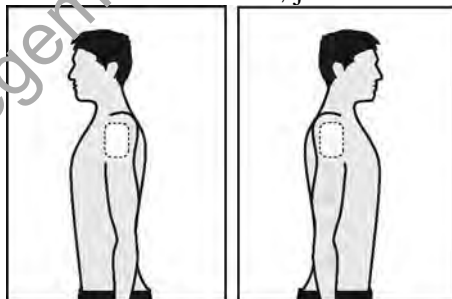
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kan anvendes sammen med mad, drikke og alkohol.

Placering af dit Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster

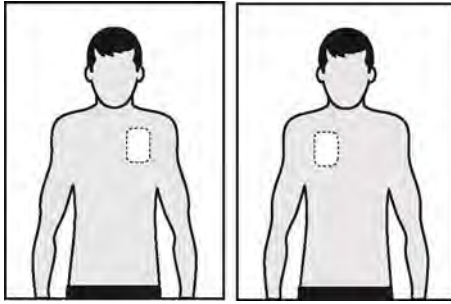
- Før du sætter et depotplaster på, skal du sørge for, at huden er ren, tør og glat uden hår, fri for pudder, olie, fugtighedscreme eller lotion, som kan bevirke, at depotplasteret ikke klæber rigtigt til huden, fri for sår/rifter, udslæt og/eller irritation.
- **Fjern omhyggeligt det gamle depotplaster, før et nyt sættes på.** Hvis du har flere depotplastre på din krop samtidigt, kan du udsætte dig for en for stor mængde medicin, hvilket kan være farligt.
- Sæt **ÉT** depotplaster på hver dag og **KUN PÅ ÉT** af de mulige steder, som vist på nedenstående tegninger:

Fjern plasteret fra i går hver 24. time, inden ÉT nyt plaster sættes på, KUN PÅ ÉT af følgende steder.

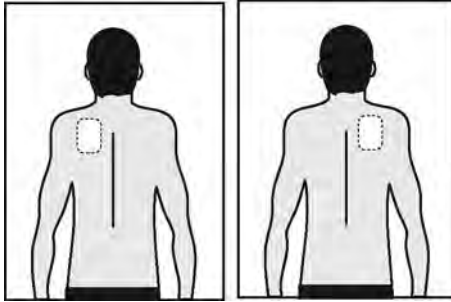
- venstre overarm **eller** højre overarm



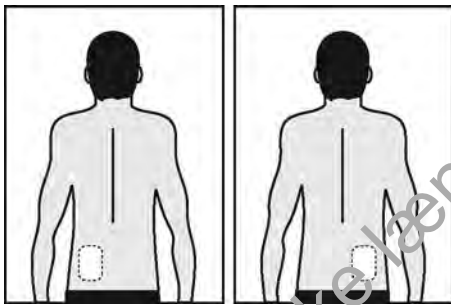
- venstre over bryst **eller** højre over bryst (**undgå bryst**)



- ventre øvre ryg **eller** højre øvre ryg



- venstre nedre ryg **eller** højre nedre ryg



Når du skifter depotplasteret, skal du fjerne plasteret fra i går, inden du sætter det nye plaster et nyt sted på huden hver dag (f.eks. på højre side af kroppen en dag, på venstre side næste dag, på overkroppen en dag, længere nede på kroppen næste dag). Du må ikke sætte et nyt plaster på samme hudområde inden for 14 dage.

Sådan sætter du dit Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster på

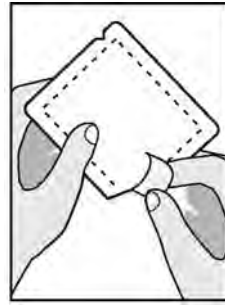
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre er tynde, uigennemsigtige plast-plastre, som klæber til huden. Hvert depotplaster ligger i sit eget brev, som beskytter det, indtil du er klar til at sætte det på. Du må ikke åbne brevet eller tage et plaster ud, før du er klar til at sætte det på.

Fjern forsigtigt det eksisterende plaster inden et nyt sættes på.

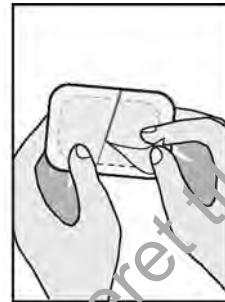
Til patienter, som starter behandlingen for første gang eller patienter som genstarter Rivastigmine 3M Health Care Ltd. efter behandlingsstop, skal starte med billede 2.



- Hvert plaster er forsejlet i et eget beskyttelsesbrev. Brevet bør kun åbnes, når du er klar til at påføre plastrer. Riv brevet op som vist, og tag plastrer ud af brevet. Brevet kan åbnes to steder.



- Et beskyttende dæklag dækker plastrerets klister side. Træk halvdelen af dæklaget af, og rør ikke klisterdelen på plastrer med fingrene.



- Placer plastrerets klister side på øvre eller nedre del af ryggen, overarmen eller over brystet, og træk herefter den anden halvdel af dæklaget af.



- Tryk herefter plastrer godt fast i mindst 30 sekunder ved hjælp af håndfladen for at sikre, at hjørnerne sidder fast.

Du kan som hjælp notere ugedagen på plastrer med en tynd kuglepen.



Plastrer skal sidde på hele tiden, indtil det skal udskiftes med et nyt. Du kan eksperimentere med forskellige placeringer, når du sætter et nyt plaster på, for at finde de steder, som er mest behagelige for dig, og hvor tøjet ikke gnider mod plastrer.

Sådan tager du dit Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster af

Træk forsigtigt i kanten af plastrer for at fjerne det langsomt helt fra huden. I tilfælde af, at limrester er tilovers på din hud, opblød forsigtigt området med varmt vand og mild sæbe eller brug babyolie til at fjerne det. Alkohol eller andre opløsningsvæsker (neglelakfjerner eller andre opløsningsmidler) må ikke anvendes.

Du skal vaske dine hænder med sæbe og vand, når du har fjernet plastrer. I tilfælde af kontakt med øjnene, eller hvis øjnene bliver røde efter håndtering af plastrer, skyl straks grundigt med vand og søg læge, hvis symptomerne ikke forsvinder.

Kan du have dit Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster på, når du bader, svømmer eller solbader?

- Badning, svømning eller brusebad påvirker ikke plasteret. Sørg for, at depotplasteret ikke løsner sig under disse aktiviteter.
- Du må ikke udsætte depotplasteret for eksterne varmekilder (f.eks. kraftigt sollys, sauna, solarium) i længere tid.

Hvis Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplasteret falder af

Hvis et depotplaster falder af, sætter du et nyt plaster på og lader det sidde resten af dagen. Næste dag udskifter du depotplasteret med et nyt til sædvanlig tid.

Hvornår og hvor længe skal dit Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplaster sidde

- Du skal sætte et nyt plaster på hver dag for at få gavn af behandlingen, helst på den samme tid af dagen.
- Brug kun ét plaster ad gangen og udskift plasteret med et nyt efter 24 timer.

Hvis du har brugt for mange Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplastre

Hvis du kommer til at sætte mere end ét plaster på, skal du tage alle plastre af huden og informere din læge om, at du er kommet til at sætte flere plastre på. Det kan være nødvendigt med lægebehandling. Nogle mennesker, som ved et uheld er kommet til at bruge for meget Rivastigmine 3M Health Care Ltd., har haft kvalme, kastet op, haft diarré, højt blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan også forekomme.

Hvis du har glemt at bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Hvis du har glemt at sætte et plaster på, skal du straks sætte et på. Du kan derefter sætte det næste plaster på til sædvanlig tid næste dag. Du må ikke sætte to plastre på samtidig som erstatning for det glemte plaster.

Hvis du holder op med at bruge Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Fortæl det til lægen eller apoteket, hvis du holder op med at bruge plasteret.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Rivastigmin depotplaster kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen, eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

Tag plasteret af og fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger, som kan blive alvorlige:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Appetitløshed
- Svimmelhed
- Træthed- eller svaghedsfølelse
- Urininkontinens (manglende evne til at holde på urinen)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Problemer med hjerterytmen, såsom langsom hjerterytme (puls)
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Mavesår
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)
- Aggressiv adfærd

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Fald

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Stivhed i arme eller ben
- Rystende hænder

Ikke kendt (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Reaktioner på applikationsstedet, såsom blister eller betændelse i huden
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre – såsom rysten, stivhed og slæben
- Betændelse i bugspytkirtelen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Forhøjet blodtryk
- Krampeanfald
- Leversygdomme (gulifarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed eller appetitløshed)
- Ændringer i tests, som viser hvor godt leveren fungerer
- Rastløshed

Tag dit plaster af og fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger, der er set med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kapsler eller oral opløsning, og som kan forekomme ved brug af plasteret:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- For meget spyt
- Appetitløshed
- Rastløshed
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Øget svedtendens

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Uregelmæssig hjerterytme (f.eks. hurtig hjerterytme (puls))
- Søvnbesvær
- Fald ved uheld

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Krampeanfald
- Sår på tarmen
- Brystmerter – kan skyldes hjertekramper

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Forhøjet blodtryk
- Betændelse i bugspytkirtelen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Blødning i tarmen – viser sig ved blod i afføringen eller ved opkastning
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Nogle mennesker, der har haft voldsom opkastning, har fået hul (ruptur) i spiserøret

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken eller brevet efter udløbsdato (EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Brug ikke Rivastigmine 3M Health Care Ltd., hvis emballagen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.
- Når depotplasteret er taget af, folder du det sammen på midten med den klæbende side indad. Læg det brugte depotplaster i dets brev, og kassér det på en måde, så børn ikke kan få fat i det. Du må ikke røre ved øjnene med fingrene, når du har rørt ved plasteret, før du har vasket hænderne med vand og sæbe. Hvis din kommune brænder dagrenovation, kan du smide depotplasteret i skraldespanden. Hvis den ikke gør det, kan du aflevere depotplasterne på apoteket, gerne i den originale emballage.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet, må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. indeholder:

- Aktivt stof: rivastigmin.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depo.plaster: Hvert depotplaster frigiver 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 4,15 cm² og indeholder 7,17 mg rivastigmin.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster: Hvert depotplaster frigiver 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 8,3 cm² og indeholder 14,33mg rivastigmin.
- Øvrige indholdsstoffer polyester, ethylvinylacetat, acrylatcopolymerklæbemiddel og isopropylmyristat.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. udseende og pakningsstørrelser

Depotplasterne er rektangulære med afrandede hjørner, plastre, cirka 2,5 cm x 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster) eller 3,5 cm x 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster).

Hvert depotplaster består af tre lag: et bagsidelag, et klæbelag med lægemiddel og et gennemsigtigt dæklag. Bagsidelaget er gennemsigtigt til gennemskinneligt og mærket med "R5" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster) eller 3,5 cm x 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster).

Hvert depotplaster er forseglet i et brev. Depotplasterne fås i æsker med ,7 30, 60 og 90 breve. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Storbritannien

Fremstiller

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Storbritannien
Tel: +44 (0)1509 611611

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg