

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 1,5 mg harde kapsler
Prometax 3,0 mg harde kapsler
Prometax 4,5 mg harde kapsler
Prometax 6,0 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Prometax 1,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.

Prometax 3,0 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3,0 mg rivastigmin.

Prometax 4,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.

Prometax 6,0 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6,0 mg rivastigmin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

Prometax 1,5 mg harde kapsler

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med gul topp og bunn. Bunnen er merket "ENA 713 1,5 mg" med rød trykkfarge.

Prometax 3,0 mg harde kapsler

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med oransje topp og bunn. Bunnen er merket "ENA 713 1,5 mg" med rød trykkfarge.

Prometax 4,5 mg harde kapsler

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med rød topp og bunn. Bunnen er merket "ENA 713 1,5 mg" med rød trykkfarge.

Prometax 6,0 mg harde kapsler

Gråhvitt til svakt gult pulver i en kapsel med rød topp og oransje bunn. Bunnen er merket "ENA 713 1,5 mg" med rød trykkfarge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.
Symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens eller demens i tilknytning til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for inntaket av legemiddel hos pasienten, er tilgjengelig.

Dosering

Rivastigmin bør tas to ganger daglig sammen med henholdsvis frokost og kveldsmat. Kapslene skal svelges hele.

Initialdose

1,5 mg to ganger daglig.

Dosetilpassing

Startdose er 1,5 mg to ganger daglig. Etter minimum to ukers behandling kan dosen, dersom den tolereres godt, økes til 3 mg to ganger daglig. Senere økninger til 4,5 mg to ganger daglig og videre til 6 mg to ganger daglig skal også være basert på at den aktuelle dosen tolereres godt, og vurderes etter minimum to ukers behandling på det enkelte dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller manglende appetitt), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvinger) hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom observeres under behandlingen, kan disse bedres ved at én eller flere doser utelates. Dersom bivirkningene vedvarer, bør den daglige dosen midlertidig reduseres til den tidligere godt tolererte dosen, eller behandlingen kan avbrytes.

Vedlikeholdsdose

Effektiv dose er 3–6 mg to ganger daglig; for å oppnå maksimal terapeutisk nytteeffekt bør den høyeste tolererte dosen benyttes. Anbefalt maksimal daglig dose er 6 mg to ganger daglig.

Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge pasienten viser terapeutisk effekt. Den kliniske effekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom hastigheten av forverring av demenssymptomer ikke endres i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. En større behandlingseffekt ble imidlertid observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med moderat demens. Tilsvarende ble en større effekt observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Effekt av behandling er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

Hvis behandling avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig. Dosetitrering bør deretter utføres som beskrevet ovenfor.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere doseavhengige bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert, men ved nøye monitorering kan Prometax kapsler brukes hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Prometax i den pediatriske populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivativer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av reaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av plaster med rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger øker vanligvis med høyere doser. Hvis behandlingen avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig for å redusere muligheten for bivirkninger (f.eks. brekninger).

Hudreaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av rivastigminplaster kan oppstå og er vanligvis milde til moderate. Disse reaksjonene er ikke en indikasjon på sensibilisering i seg selv. Bruk av rivastigminplaster kan allikevel føre til allergisk kontaktdermatitt.

Allergisk kontaktdermatitt bør mistenkes dersom reaksjoner på administrasjonsstedet sprer seg utover størrelsen til plasteret, dersom det er tegn på en mer intens, lokal reaksjon (f.eks. økt erytem, ødem, papler, blemmer) og dersom symptomene ikke blir signifikant bedre i løpet av 48 timer etter at plasteret er fjernet. I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler reaksjoner på administrasjonsstedet som kan være allergisk kontaktdermatitt pga. rivastigminplasteret og som fremdeles trenger behandling med rivastigmin kan bytte over til oral behandling etter en negativ allergitest og under tett medisinsk oppfølging. Det er mulig at enkelte pasienter som er sensible for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplaster ikke kan ta rivastigmin i noen form.

Etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om pasienter som har opplevd allergisk dermatitt (disseminert) ved rivastigminbehandling uansett administrasjonsform (oral, transdermal). I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter og omsorgsytere bør instrueres i samsvar med dette.

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvninger, hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom) er sett kort tid etter en doseøkning. Disse kan bedres ved dosereduksjon. I andre tilfeller har Prometax blitt seponert (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger og diaré er doserelaterte, og kan oppstå, særlig ved behandlingsstart og/eller ved doseøkning (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene er mer vanlig hos kvinner. Pasienter med tegn eller symptomer på dehydrering etter lang tids oppkast eller diaré kan

håndteres med intravenøse væsker og dosereduksjon eller seponering dersom det blir oppdaget og behandlet øyeblikkelig. Dehydrering kan føre til alvorlige utfall.

Pasienter med Alzheimers sykdom kan gå ned i vekt. Kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin, har vært assosiert med vekttap hos disse pasientene. Pasientens vekt bør følges under behandlingen.

Dersom det oppstår kraftige brekninger i forbindelse med rivastigmin-behandlingen, må nødvendig dosejustering foretas, som anbefalt i pkt. 4.2. Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Disse tilfellene syntes å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Forlengelse av QT-intervall på elektrokardiogram kan forekomme hos pasienter behandlet med visse kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin. Rivastigmin kan forårsake bradykardi som utgjør en risikofaktor for forekomst av torsade de pointes, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter som har QTc-forlengelse, som har det i familien eller med høyere risiko for å utvikle torsade de pointes; for eksempel de som har ukompensert hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, bradyarytmier, er predisponert for hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig bruker legemidler som er kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin må brukes med forsiktighet hos pasienter med "sick sinussyndrom" eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller hos predisponerte pasienter.

Kolinesterasehemmere bør forskrives med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt astma eller andre obstruktive lungesykdommer.

Kolinomimetika kan forårsake eller forverre urinveisobstruksjon og krampeanfall. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponerte for slike sykdommer.

Bruk av rivastigmin hos pasienter med alvorlig demens ved Alzheimers sykdom eller i tilknytning til Parkinsons sykdom, andre typer demens, eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv tilbakegang) er ikke undersøkt, og bruk hos denne pasientpopulasjonen er derfor ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og en økt forekomst eller intensitet av skjelvingene, har vært observert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. avbrudd på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin vs. 0 % som fikk placebo). Det anbefales klinisk monitorering av disse bivirkningene.

Spesielle populasjoner

Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Doseringsanbefalinger for titrering i henhold til individuell toleranse må følges nøye. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Prometax kan imidlertid brukes i denne pasientgruppen og nøye overvåkning er nødvendig.

Pasienter med kroppsvekt under 50 kg kan få flere bivirkninger og kan ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Som en kolinesterasehemmer, kan rivastigmin forsterke effekten av succinylkolin-type muskelrelakserende preparater under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestetika. Mulig dosejustering eller midlertidig opphold i behandlingen kan vurderes dersom det er nødvendig.

Som følge av dets farmakodynamiske egenskaper og mulige additive effekter, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med aktiviteten til antikolinerge preparater (f.eks. oksybutynin, tolterodin).

Additive effekter som fører til bradykardi (som kan resultere i synkope) har vært rapportert ved samtidig bruk av ulike betablokkere (inkludert atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes å være assosiert med størst risiko, men det har også vært rapporter hos pasienter som brukte andre betablokkere. Derfor bør forsiktighet utvises når rivastigmin kombineres med betablokkere og også andre bradykardi-legemidler (f.eks. klasse III antiarytmika, kalsiumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Siden bradykardi er en risikofaktor for utvikling av torsades de pointes, bør kombinasjon av rivastigmin med legemidler som kan indusere QT-forlengelse eller torsades de pointes, slik som antipsykotika f.eks. noen fenotiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimizid, haloperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moksifloksacin administreres med forsiktighet og klinisk overvåking (EKG) kan også være nødvendig.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom rivastigmin og digoksin, warfarin, diazepam eller fluoksetin i studier med friske frivillige. Økningen i protrombintid som forårsakes av warfarin, påvirkes ikke av rivastigmin. Ingen uønskete effekter på hjertets ledningsevne ble observert ved samtidig bruk av digoksin og rivastigmin.

I henhold til rivastigmens metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske interaksjoner med andre legemidler vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterasemedierte metabolismen av andre substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Rivastigmin og/eller metabolitter går over i placenta hos drektige dyr. Det er ikke kjent om dette forekommer hos mennesker. Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Det ble observert en forlenget drektighetsperiode i peri- og postnatale studier hos rotter. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Rivastigmin utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om rivastigmin utskilles i melk hos mennesker. Kvinner som får rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke registrert bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om rivastigmin har effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre kan rivastigmin medføre svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Som en konsekvens har Rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke

maskiner. Hos pasienter med demens som bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller betjene maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og oppkast (23 %), særlig ved dosetitrering. Kvinner var mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn i kliniske studier.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene i tabell 1 og tabell 2 er angitt i følge MedDRA organklassesystem og etter frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som har fått behandling med Prometax.

Tabell 1

Infeksiøse og parasitære sykdommer	
Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Anoreksi
Vanlige	Nedsatt appetitt
Ikke kjent	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Mareritt
Vanlige	Agitasjon
Vanlige	Forvirring
Vanlige	Angst
Mindre vanlige	Søvnløshet
Mindre vanlige	Depresjon
Svært sjeldne	Hallusinasjoner
Ikke kjent	Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Tremor
Mindre vanlige	Synkope
Sjeldne	Krampeanfall
Svært sjeldne	Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Ikke kjent	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Angina pectoris
Svært sjeldne	Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blokk, atrieflimmer og takykardi)
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme

Svært vanlige	Oppkast
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjeldne	Magesår og duodenalsår
Svært sjeldne	Gastrointestinal blødning
Svært sjeldne	Pankreatitt
Ikke kjent	Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Økte leverenzymer
Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sjeldne	Utslett
Ikke kjent	Kløe, allergisk dermatitt (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Fall
Undersøkelser	
Vanlige	Vekttap

I tillegg har følgende bivirkninger blitt observert ved behandling med Prometax depotplaster: delirium, pyreksi, nedsatt appetitt, urininkontinens (vanlig), psykomotorisk hyperaktivitet (mindre vanlig), erytem, urtikaria, blemmer, allergisk dermatitt (ikke kjent).

Tabell 2 viser bivirkninger rapportert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom behandlet med Prometax kapsler.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Redusert matlyst
Vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Søvnløshet
Vanlige	Angst
Vanlige	Rastløshet
Vanlige	Visuelle hallusinasjoner
Vanlige	Depresjon
Ikke kjent	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Tremor
Vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Parkinsons sykdom (forverring)
Vanlige	Bradykinesi
Vanlige	Dyskinesi
Vanlige	Hypokinesi
Vanlige	Tannhjulrigiditet
Mindre vanlige	Dystoni
Ikke kjent	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer	
Vanlige	Bradykardi
Mindre vanlige	Atrieflimmer
Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk

Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Vanlige	Hypertensjon
Mindre vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Oppkast
Vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominal smerte og dyspepsi
Vanlige	Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Ikke kjent	Allergisk dermatitt (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fall
Vanlige	Trøtthet og asteni
Vanlige	Forstyrret gangelag
Vanlige	Parkinsonsgange

Den følgende bivirkningen er i tillegg blitt sett i en studie hos pasienter med demens forbundet med til Parkinsons sykdom behandlet med Prometax depotplaster: agitasjon (vanlige).

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter med demens assosiert med Parkinsons sykdom som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer i den spesifikke 24 uker lange kliniske studien med Prometax.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Antall undersøkte pasienter	362 (100)	179 (100)
Antall pasienter med forhåndsdefinert(e) bivirkning(er)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fallulykker	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sykdom (forverring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Økt spyttsekresjon	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevegelsesforstyrrelse	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Unormal gange	5 (1,4)	0
Muskelstivhet	1 (0,3)	0
Balanseforstyrrelse	3 (0,8)	2 (1,1)
Stivhet i muskel-/skjelettsystemet	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk svekkelse	1 (0,3)	0

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av overdose har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer etter overdosen.

Ved moderate forgiftninger har kolinerg toksisitet blitt rapportert med muskarinerge symptomer som er observert ved moderate forgiftninger som miose, rødme, fordøyelsesbesvær inkludert magesmerter, kvalme, oppkast og diaré, bradykardi, bronkospasme og økt bronkial sekret, hyperhidrose, ufrivillig vannlating og/eller avføring, tåreflod, hypotensjon og hypersekresjon av spytt.

Ved mer alvorlige tilfeller kan nikotinerge effekter utvikles, som for eksempel muskelsvakhet, fascikulasjoner, krampeanfall og respirasjonsstans med mulig dødelig utfall.

I tillegg har det etter markedsføring vært observert tilfeller av svimmelhet, tremor, hodepine, søvnighet, forvirring, hypertensjon, hallusinasjoner og sykdomsfølelse.

Håndtering

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylcholinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med kraftig kvalme og oppkast bør antiemetika vurderes. Symptomatisk behandling av eventuelle andre bivirkninger bør gis hvis nødvendig.

Ved massiv overdosering kan atropin brukes. En initial dose på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales. De påfølgende doser bør baseres på klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot anbefales ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens assosiert med Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved å danne et kovalent bundet kompleks som midlertidig inaktiverer enzymene. Hos unge, friske menn vil en peroral dose på 3 mg minske aktiviteten av acetylcholinesterase (AChE) i cerebrospinalvæsken med ca. 40 % innen de første 1,5 timer etter inntak. Enzymaktiviteten når utgangsnivået ca. 9 timer etter at hemmingeffekten var maksimal. Hos pasienter med Alzheimers sykdom var hemmingen av AChE i cerebrospinalvæsken doseavhengig opp til 6 mg to ganger daglig. Dette er den høyeste undersøkte dosen. Hemming av butyrylkolinesteraseaktiviteten i cerebrospinalvæsken hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med rivastigmin var lik hemmingen av AChE aktiviteten.

Kliniske studier med Alzheimers sykdom

Effekt av rivastigmin er vist ved bruk av tre uavhengige og domenespesifikke metoder, som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Metodene omfattet ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattende global vurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (Progressive Deterioration Scale, omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, kle på seg selv, husarbeid som f.eks å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene samt involvering i aktiviteter relatert til personlig økonomi osv.).

De undersøkte pasientene hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24.

Tabell 4 under viser de samlede resultater fra pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26-uker lange multisenterstudier utført på pasienter med mild til moderat grad av Alzheimers sykdom er disse to studiene utført med fleksible doser. Klinisk relevant forbedring ble i disse undersøkelsene på forhånd definert som en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller en forbedring på minst 10 % av PDS.

I tillegg er post-hoc definisjon av respons vist i samme tabell. Den sekundære definisjonen av respons krevde en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, ingen forverring av CIBIC-Plus og ingen forverring av PDS. Gjennomsnittlig daglig dose hos respondere i 6–12 mg gruppen i henhold til denne definisjonen var 9,3 mg. Det er viktig å påpeke at skalaene som benyttes til slike målinger varierer og at direkte sammenligninger av resultater fra ulike legemidler ikke er valide.

Tabell 4

Responsmål	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
	Rivastigmin 6–12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rivastigmin 6–12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: minst 4 poeng forbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: minst 10 % forbedring	26***	17	30***	18
Minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog med ingen forverring av CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens i tilknytning til Parkinsons sykdom er vist i en 24-uker lang multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24-uker lange, åpne forlengelsesfasen. Pasientene som deltok i denne studien hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24. Effekt er vist ved bruk av to uavhengige skalaer som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder, som vist i tabell 5 under: ADAS-Cog, et mål for kognisjon, og den globale skalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC
--	-------------------	------------------	--------------------	-----------

				Placebo
ITT + RDO-populasjon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF- populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

² Av praktiske hensyn er gjennomsnittsdata vist, kategorisk analyse er foretatt vha. van Elteren-test
ITT: "Intent-To-Treat"; RDO: "Retrieved Drop Outs"; LOCF: "Last Observation Carried Forward"

Selv om en behandlingseffekt ble vist i den totale studiepopulasjonen antyder resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens i tilknytning til Parkinsons sykdom sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-Cog Prometax	ADCS-Cog Placebo
	Pasienter med visuelle hallusinasjoner		Pasienter uten visuelle hallusinasjoner	
ITT + RDO populasjon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pasienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Pasienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populasjon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Gjennomsnittlig endring	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5

etter 24 uker ± SD		
Justert		
behandlingsforskjell	4,73 ¹	2,14 ¹
p-verdi versus placebo	0,002 ¹	0,010 ¹

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

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

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Prometax i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers demens og ved behandling av pasienter med demens ved idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av rivastigmins interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet i forhold til dosen ved doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 %±13 %. Gitt sammen med mat forsinkes absorpsjonen (t_{maks}) med 90 min., C_{maks} reduseres og AUC øker med ca. 30 %.

Distribusjon

Proteinbinding av rivastigmin er ca. 40 %. Legemidlet passerer lett blod-hjernebarrieren og har et tilsynelatende distribusjonsvolum i området 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformasjon

Rivastigmin har en rask og uttalt metabolisme (plasmahalveringstiden er ca. 1 time), hovedsakelig via kolinesterasemediert hydrolyse til den dekarbamylerte metabolitten. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (<10 %).

Basert på *in vitro* studier forventes ingen farmakokinetisk interaksjon med legemidler som metaboliseres av følgende cytokrom-isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Dyreforsøk viser at de viktigste cytokrom P450-isoenzymerne er minimalt involvert i metabolismen av rivastigmin. Total plasmaclearance av rivastigmin var ca. 130 l/time etter en 0,2 mg intravenøs dose og den falt til 70 l/time etter en 2,7 mg intravenøs dose.

Eliminasjon

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ¹⁴C-rivastigmin var renal eliminasjon rask og nesten fullstendig (>90 %) innen 24 timer. Mindre enn 1 % av dosen utskilles i feces. Det er ingen akkumulering av rivastigmin eller dekarbamylert metabolitt hos pasienter med Alzheimers sykdom.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at bruk av nikotin øker oral clearance av rivastigmin med 23 % hos pasienter med Alzheimers sykdom (n=75 røykere og 549 ikke-røykere) etter orale kapseldoser på opp til 12 mg daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Selv om biotilgjengeligheten av rivastigmin er høyere hos eldre enn hos yngre friske frivillige, ble det ikke vist endringer i biotilgjengelighet hos Alzheimerpasienter i alderen 50–92 år.

Nedsatt leverfunksjon

C_{maks} var ca. 60 % høyere og AUC mer enn dobbelt så høy for rivastigmin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

C_{maks} og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i C_{maks} og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetsstudier i rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormal høy farmakologisk aktivitet. Det ble ikke observert toksisk effekt på målorganer. Det ble ikke funnet noen human sikkerhetsmargin i dyreforsøkene pga følsomheten av de anvendte dyremodellene.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration test" i humane perifere lymfocytter ved en dose på 10^4 ganger den maksimale kliniske relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke gentoksisk potensial.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier hos mus eller rotter ved den maksimalt tolererte dosen, selv om eksponering for rivastigmin og dets metabolitter var lavere enn ved human eksponering. Etter normalisering til kroppens overflateareal, var eksponering av rivastigmin og dets metabolitter tilnærmet ekvivalent med den maksimale anbefalte humane dosen på 12 mg daglig. Ved sammenligning med maksimal human dose ble imidlertid en 6-dobling av dosen oppnådd hos dyr.

Rivastigmin krysser placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier hos drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på teratogent potensiale av rivastigmin. I orale studier med hann- og hunnrotter, ble ingen bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne observert hos hverken foreldregenerasjonen eller deres avkom.

I en studie med kaniner ble en mild øye-/slimhinneirritasjon observert, potensielt fra rivastigmin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Gelatin
Magnesiumstearat
Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri, kolloidal silika
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av klar PVC med blå lokkfolie med 14 kapsler. Hver pakning inneholder 28, 56 eller 112 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Prometax 1,5 mg harde kapsler

EU/1/98/092/001-003

Prometax 3,0 mg harde kapsler

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg harde kapsler

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg harde kapsler

EU/1/98/092/010-12

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04 desember 1998

Dato for siste fornyelse: 21. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 2 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin 2 mg.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

3 ml mikstur inneholder 3 mg natriumbenzoat (E211).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

Symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens eller demens i tilknytning til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for inntaket av legemiddel hos pasienten, er tilgjengelig.

Dosering

Rivastigmin mikstur bør tas to ganger daglig sammen med henholdsvis frokost og kveldsmat. Den forskrevne dosen trekkes opp fra flasken med den vedlagte doseringssprøyten. Rivastigmin mikstur kan inntas direkte fra sprøyten. Rivastigmin mikstur og rivastigmin kapsler kan benyttes om hverandre i like doser.

Initialdose

1,5 mg to ganger daglig.

Dosetilpassing

Startdose er 1,5 mg to ganger daglig. Etter minimum to ukers behandling kan dosen, dersom den tolereres godt, økes til 3 mg to ganger daglig. Senere økninger til 4,5 mg to ganger daglig og videre til 6 mg to ganger daglig skal også være basert på at den aktuelle dosen tolereres godt, og vurderes etter minimum to ukers behandling på det enkelte dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller manglende appetitt), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. skjelvninger) hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom observeres under behandlingen, kan disse bedres ved at én eller flere doser

utelates. Dersom bivirkningene vedvarer, bør den daglige dosen midlertidig reduseres til den tidligere godt tolererte dosen, eller behandlingen kan avbrytes.

Vedlikeholdsdose

Effektiv dose er 3–6 mg to ganger daglig; for å oppnå maksimal terapeutisk nytteeffekt bør den høyeste tolererte dosen benyttes. Anbefalt maksimal daglig dose er 6 mg to ganger daglig.

Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge pasienten viser terapeutisk effekt. Den kliniske effekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom hastigheten av forverring av demenssymptomer ikke endres i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. En større behandlingseffekt ble imidlertid observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med moderat demens. Tilsvarende ble en større effekt observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Effekt av behandling er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

Hvis behandling avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig. Dosetitrering bør deretter utføres som beskrevet ovenfor.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere doseavhengige bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert, men ved nøye monitorering kan Prometax kapsler brukes hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Prometax i den pediatrike populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, rivastigmin, overfor andre karbamatderivativer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av reaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av plaster med rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger øker vanligvis med høyere doser. Hvis behandlingen avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig for å redusere muligheten for bivirkninger (f.eks. brekninger).

Hudreaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av rivastigminplaster kan oppstå og er vanligvis milde til moderate. Disse reaksjonene er ikke en indikasjon på sensibilisering i seg selv. Bruk av rivastigminplaster kan allikevel føre til allergisk kontaktdermatitt.

Allergisk kontaktdermatitt bør mistenkes dersom reaksjoner på administrasjonsstedet sprer seg utover størrelsen til plasteret, dersom det er tegn på en mer intens, lokal reaksjon (f.eks. økt erytem, ødem,

papler, blemmer) og dersom symptomene ikke blir signifikant bedre i løpet av 48 timer etter at plasteret er fjernet. I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler reaksjoner på administrasjonsstedet som kan være allergisk kontaktdermatitt pga. rivastigminplasteret og som fremdeles trenger behandling med rivastigmin kan bytte over til oral behandling etter en negativ allergitest og under tett medisinsk oppfølging. Det er mulig at enkelte pasienter som er sensible for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplaster ikke kan ta rivastigmin i noen form.

Etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om pasienter som har opplevd allergisk dermatitt (disseminert) ved rivastigminbehandling uansett administrasjonsform (oral, transdermal). I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter og omsorgsytere bør instrueres i samsvar med dette.

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt skjelvninger, hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom) er sett kort tid etter en doseøkning. Disse kan bedres ved dosereduksjon. I andre tilfeller har Prometax blitt seponert (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger og diaré er doserelaterte, og kan oppstå, særlig ved behandlingsstart og/eller ved doseøkning (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene er mer vanlig hos kvinner. Pasienter med tegn eller symptomer på dehydrering etter lang tids oppkast eller diaré kan håndteres med intravenøse væsker og dosereduksjon eller seponering dersom det blir oppdaget og behandlet øyeblikkelig. Dehydrering kan føre til alvorlige utfall.

Pasienter med Alzheimers sykdom kan gå ned i vekt. Kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin, har vært assosiert med vekttap hos disse pasientene. Pasientens vekt bør følges under behandlingen.

Dersom det oppstår kraftige brekninger i forbindelse med rivastigmin-behandlingen, må nødvendig dosejustering foretas, som anbefalt i pkt. 4.2. Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Disse tilfellene syntes å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Forlengelse av QT-intervall på elektrokardiogram kan forekomme hos pasienter behandlet med visse kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin. Rivastigmin kan forårsake bradykardi som utgjør en risikofaktor for forekomst av torsade de pointes, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter som har QTc-forlengelse, som har det i familien eller med høyere risiko for å utvikle torsade de pointes; for eksempel de som har ukompensert hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, bradyarytmier, er predisponert for hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig bruker legemidler som er kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin må brukes med forsiktighet hos pasienter med "sick sinussyndrom" eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller hos predisponerte pasienter.

Kolinesterasehemmere bør forskrives med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt astma eller andre obstruktive lungesykdommer.

Kolinomimetika kan forårsake eller forverre urinveisobstruksjon og krampeanfall. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponerte for slike sykdommer.

Bruk av rivastigmin hos pasienter med alvorlig demens ved Alzheimers sykdom eller i tilknytning til Parkinsons sykdom, andre typer demens, eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert

kognitiv tilbakegang) er ikke undersøkt, og bruk hos denne pasientpopulasjonen er derfor ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og en økt forekomst eller intensitet av skjelvingene, har vært observert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til avbrutt rivastigminbehandling (f.eks. avbrudd på grunn av skjelvinger hos 1,7 % som fikk rivastigmin vs. 0 % som fikk placebo). Det anbefales klinisk monitorering av disse bivirkningene.

Spesielle populasjoner

Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Doseringsanbefalinger for titrering i henhold til individuell toleranse må følges nøye. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Prometax kan imidlertid brukes i denne pasientgruppen og nøye overvåking er nødvendig.

Pasienter med kroppsvekt under 50 kg kan få flere bivirkninger og kan ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Et av innholdsstoffene i Prometax mikstur er natriumbenzoat (E211). Benzosyre er mildt irriterende for hud, øyne og slimhinner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Som en kolinesterasehemmer, kan rivastigmin forsterke effekten av succinylkolin-type muskelrelaxerende preparater under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestetika. Mulig dosejustering eller midlertidig opphold i behandlingen kan vurderes dersom det er nødvendig.

Som følge av dets farmakodynamiske egenskaper og mulige additive effekter, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med aktiviteten til antikolinerge preparater (f.eks. oksybutynin, tolterodin).

Additive effekter som fører til bradykardi (som kan resultere i synkope) har vært rapportert ved samtidig bruk av ulike betablokkere (inkludert atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes å være assosiert med størst risiko, men det har også vært rapporter hos pasienter som brukte andre betablokkere. Derfor bør forsiktighet utvises når rivastigmin kombineres med betablokkere og også andre bradykardi-legemidler (f.eks. klasse III antiarytmika, kalsiumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Siden bradykardi er en risikofaktor for utvikling av torsades de pointes, bør kombinasjon av rivastigmin med legemidler som kan indusere QT-forlengelse eller torsades de pointes, slik som antipsykotika f.eks. noen fenotiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veralprid), pimozid, haloperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moksifloksacin administreres med forsiktighet og klinisk overvåking (EKG) kan også være nødvendig.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom rivastigmin og digoksin, warfarin, diazepam eller fluoksetin i studier med friske frivillige. Økningen i protrombintid som forårsakes av warfarin, påvirkes ikke av rivastigmin. Ingen uønskete effekter på hjertets ledningsevne ble observert ved samtidig bruk av digoksin og rivastigmin.

I henhold til rivastigmins metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske interaksjoner med andre legemidler vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterasemedierte metabolismen av andre substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Rivastigmin og/eller metabolitter går over i placenta hos drektige dyr. Det er ikke kjent om dette forekommer hos mennesker. Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Det ble observert en forlenget drektighetsperiode i peri- og postnatale studier hos rotter. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Rivastigmin utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om rivastigmin utskilles i melk hos mennesker. Kvinner som får rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke registrert bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om rivastigmin har effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre kan rivastigmin medføre svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Som en konsekvens har Rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos pasienter med demens som bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller betjene maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og oppkast (23 %), særlig ved dosetitrering. Kvinner var mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn i kliniske studier.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene i tabell 1 og tabell 2 er angitt i følge MedDRA organklasser og etter frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som har fått behandling med Prometax.

Tabell 1

Infeksiøse og parasitære sykdommer	
Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Anoreksi
Vanlige	Nedsatt appetitt
Ikke kjent	Dehydrering

Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Mareritt
Vanlige	Agitasjon
Vanlige	Forvirring
Vanlige	Angst
Mindre vanlige	Søvnløshet
Mindre vanlige	Depresjon
Svært sjeldne	Hallusinasjoner
Ikke kjent	Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Tremor
Mindre vanlige	Synkope
Sjeldne	Krampeanfall
Svært sjeldne	Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Ikke kjent	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Angina pectoris
Svært sjeldne	Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blokk, atrieflimmer og takykardi)
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Oppkast
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjeldne	Magesår og duodenalsår
Svært sjeldne	Gastrointestinal blødning
Svært sjeldne	Pankreatitt
Ikke kjent	Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Økte leverenzymmer
Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Sjeldne	Utslett
Ikke kjent	Kløe, allergisk dermatitt (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet og asteni
Vanlige	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Fall
Undersøkelser	
Vanlige	Vekttap

I tillegg har følgende bivirkninger blitt observert ved behandling med Prometax depotplaster: delirium, pyreksi, nedsatt appetitt, urininkontinens (vanlig), psykomotorisk hyperaktivitet (mindre vanlig), erytem, urtikaria, blemmer, allergisk dermatitt (ikke kjent).

Tabell 2 viser bivirkninger rapportert hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom behandlet med Prometax kapsler.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Redusert matlyst
Vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Søvnløshet
Vanlige	Angst
Vanlige	Rastløshet
Vanlige	Visuelle hallusinasjoner
Vanlige	Depresjon
Ikke kjent	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Tremor
Vanlige	Svimmelhet
Vanlige	Søvnighet
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Parkinsons sykdom (forverring)
Vanlige	Bradykinesi
Vanlige	Dyskinesi
Vanlige	Hypokinesi
Vanlige	Tannhjulrigiditet
Mindre vanlige	Dystoni
Ikke kjent	Pleurototonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer	
Vanlige	Bradykardi
Mindre vanlige	Atrieflimmer
Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk
Ikke kjent	Sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Vanlige	Hypertensjon
Mindre vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme
Svært vanlige	Oppkast
Vanlige	Diaré
Vanlige	Abdominal smerte og dyspepsi
Vanlige	Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Ikke kjent	Allergisk dermatitt (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fall
Vanlige	Trøtthet og asteni
Vanlige	Forstyrret gangelag
Vanlige	Parkinsonsgange

Den følgende bivirkningen er i tillegg blitt sett i en studie hos pasienter med demens forbundet med til Parkinsons sykdom behandlet med Prometax depotplaster: agitasjon (vanlige).

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter med demens assosiert med Parkinsons sykdom som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer i den spesifikke 24 uker lange kliniske studien med Prometax.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Antall undersøkte pasienter	362 (100)	179 (100)
Antall pasienter med forhåndsdefinert(e) bivirkning(er)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fallulykker	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sykdom (forverring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Økt spyttsekresjon	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevegelsesforstyrrelse	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Unormal gange	5 (1,4)	0
Muskelstivhet	1 (0,3)	0
Balanseforstyrrelse	3 (0,8)	2 (1,1)
Stivhet i muskel-/skjelettsystemet	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk svekkelse	1 (0,3)	0

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av overdose har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer etter overdosen.

Ved moderate forgiftninger har kolinerg toksisitet blitt rapportert med muskarinerge symptomer som er observert med moderate forgiftninger som miose, rødme, fordøyelsesbesvær inkludert magesmerter, kvalme, oppkast og diaré, bradykardi, bronkospasme og økt bronkial sekret, hyperhidrose, ufrivillig vannlating og/eller avføring, tåreflod, hypotensjon og hypersekresjon av spytt.

Ved mer alvorlige tilfeller kan nikotinerge effekter utvikles, som for eksempel muskelsvakhet, fascikulasjoner, krampeanfallet og respirasjonsstans med mulig dødelig utfall.

I tillegg har det etter markedsføring vært observert tilfeller av svimmelhet, tremor, hodepine, søvnighet, forvirring, hypertensjon, hallusinasjoner og sykdomsfølelse.

Håndtering

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylcholinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med kraftig kvalme og oppkast bør antiemetika vurderes. Symptomatisk behandling av eventuelle andre bivirkninger bør gis hvis nødvendig.

Ved massiv overdosering kan atropin brukes. En initial dose på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales. De påfølgende doser bør baseres på klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot anbefales ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylcholin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens assosiert med Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved å danne et kovalent bundet kompleks som midlertidig inaktiverer enzymene. Hos unge, friske menn vil en peroral dose på 3 mg minske aktiviteten av acetylcholinesterase (AChE) i cerebrospinalvæsken med ca. 40 % innen de første 1,5 timer etter inntak. Enzymaktiviteten når utgangsnivået ca. 9 timer etter at hemmingseffekten var maksimal. Hos pasienter med Alzheimers sykdom var hemmingen av AChE i cerebrospinalvæsken doseavhengig opp til 6 mg to ganger daglig. Dette er den høyeste undersøkte dosen. Hemming av butyrylkolinesteraseaktiviteten i cerebrospinalvæsken hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med rivastigmin var lik hemmingen av AChE aktiviteten.

Kliniske studier med Alzheimers sykdom

Effekt av rivastigmin er vist ved bruk av tre uavhengige og domenespesifikke metoder, som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Metodene omfattet ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattende global vurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (Progressive Deterioration Scale, omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, kle på seg selv, husarbeid som f.eks å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene samt involvering i aktiviteter relatert til personlig økonomi osv.).

De undersøkte pasientene hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24.

Tabell 4 under viser de samlede resultater fra pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26-uker lange multisenterstudier utført på pasienter med mild til moderat grad av Alzheimers sykdom er disse to studiene utført med fleksible doser. Klinisk relevant forbedring ble i disse undersøkelsene på forhånd definert som en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller en forbedring på minst 10 % av PDS.

I tillegg er post-hoc definisjon av respons vist i samme tabell. Den sekundære definisjonen av respons krevde en minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, ingen forverring av CIBIC-Plus og ingen forverring av PDS. Gjennomsnittlig daglig dose hos respondere i 6–12 mg gruppen i henhold til denne definisjonen var 9,3 mg. Det er viktig å påpeke at skalaene som benyttes til slike målinger varierer og at direkte sammenligninger av resultater fra ulike legemidler ikke er valide.

Tabell 4

Responsmål	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
	Rivastigmin 6–12 mg	Placebo	Rivastigmin 6–12 mg	Placebo

	N = 473	N = 472	N = 379	N = 444
ADAS-Cog: minst 4 poeng forbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: minst 10% forbedring	26***	17	30***	18
Minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog med ingen forverring av CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier med demens i tilknytning til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens i tilknytning til Parkinsons sykdom er vist i en 24-uker lang multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i den 24-uker lange, åpne forlengelsesfasen. Pasientene som deltok i denne studien hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24. Effekt er vist ved bruk av to uavhengige skalaer som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder, som vist i tabell 5 under: ADAS-Cog, et mål for kognisjon, og den globale skalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO-populasjon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gjennomsnittlig baseline ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF- populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baseline ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

² Av praktiske hensyn er gjennomsnittsdata vist, kategorisk analyse er foretatt vha. van Elteren-test ITT: "Intent-To-Treat"; RDO: "Retrieved Drop Outs"; LOCF: "Last Observation Carried Forward"

Selv om en behandlingseffekt ble vist i den totale studiepopulasjonen antyder resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens i tilknytning til Parkinsons sykdom sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens i tilknytning til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-Cog Prometax	ADCS-Cog Placebo
	Pasienter med visuelle hallusinasjoner		Pasienter uten visuelle hallusinasjoner	
ITT + RDO populasjon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Justert behandlingsforskjell	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-verdi versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pasienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Pasienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populasjon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Justert behandlingsforskjell	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-verdi versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

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

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Prometax i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers demens og ved behandling av pasienter med demens ved idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av rivastigmins interaksjon med målenzymet er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet i forhold til dosen ved doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % $\pm$ 13 %. Rivastigmin mikstur gitt sammen med mat forsinket absorpsjonen (t_{maks}) med 74 min., C_{maks} reduseres med 43 % og AUC øker med ca. 9 %.

Distribusjon

Proteinbinding av rivastigmin er ca. 40 %. Legemidlet passerer lett blod-hjernebarrieren og har et tilsynelatende distribusjonsvolum i området 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformasjon

Rivastigmin har en rask og uttalt metabolisme (plasmahalveringstiden er ca. 1 time), hovedsakelig via kolinesterasemediert hydrolyse til den dekarbamylerte metabolitten. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (<10 %).

Basert på *in vitro* studier forventes ingen farmakokinetisk interaksjon med legemidler som metaboliseres av følgende cytokrom-isoenzym: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Dyreforsøk viser at de viktigste cytokrom P450-isoenzymene er minimalt involvert i metabolismen av rivastigmin. Total plasmaclearance av rivastigmin var ca. 130 l/time etter en 0,2 mg intravenøs dose og den falt til 70 l/time etter en 2,7 mg intravenøs dose.

Eliminasjon

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ¹⁴C-rivastigmin var renal eliminasjon rask og nesten fullstendig (>90 %) innen 24 timer. Mindre enn 1 % av dosen utskilles i feces. Det er ingen akkumulering av rivastigmin eller dekarbamylert metabolitt hos pasienter med Alzheimers sykdom.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at bruk av nikotin øker oral clearance av rivastigmin med 23 % hos pasienter med Alzheimers sykdom (n=75 røykere og 549 ikke-røykere) etter orale kapseldoser på opp til 12 mg daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Selv om biotilgjengeligheten av rivastigmin er høyere hos eldre enn hos yngre friske frivillige, ble det ikke vist endringer i biotilgjengelighet hos Alzheimerpasienter i alderen 50–92 år.

Nedsatt leverfunksjon

C_{maks} var ca. 60 % høyere og AUC mer enn dobbelt så høy for rivastigmin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

C_{maks} og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i C_{maks} og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatte toksisitetstudier i rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormal høy farmakologisk aktivitet. Det ble ikke observert toksisk effekt på målorganer. Det ble ikke funnet noen human sikkerhetsmargin i dyreforsøkene pga følsomheten av de anvendte dyremodellene.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri av *in vitro* og *in vivo* tester, unntatt i en "chromosomal aberration test" i humane perifere lymfocytter ved en dose på 10⁴ ganger den maksimale kliniske relevante dosen. *In vivo* mikrokjernetest var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke gentoksisk potensial.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier hos mus eller rotter ved den maksimalt tolererte dosen, selv om eksponering for rivastigmin og dets metabolitter var lavere enn ved human eksponering. Etter normalisering til kroppens overflateareal, var eksponering av rivastigmin og dets metabolitter tilnærmet ekvivalent med den maksimale anbefalte humane dosen på 12 mg daglig. Ved sammenligning med maksimal human dose ble imidlertid en 6-dobling av dosen oppnådd hos dyr.

Rivastigmin krysser placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier hos drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på teratogent potensiale av rivastigmin. I orale studier med hann- og hunnrotter,

ble ingen bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne observert hos hverken foreldregenerasjonen eller deres avkom.

I en studie med kaniner ble en mild øye-/slimhinneirritasjon observert, potensielt fra rivastigmin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumbenzoat (E211)
Sitronsyre
Natriumsitrat
Kinolingult WS fargestoff (E104)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Prometax mikstur, oppløsning skal anvendes innen 1 måned etter at flasken er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type III amber glassflaske, kork med barnesikring. Flasken inneholder et rør som sitter fast i en selvregulerende propp. 50 ml eller 120 ml flaske. Miksturen er pakket sammen med en oral doseringssprøyte i et plastrør.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den forskrevne dosen mikstur bør måles opp ved hjelp av den vedlagte doseringssprøyten.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/013
EU/1/98/092/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04 desember 1998

Dato for siste fornyelse: 21. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster
Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster
Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigir 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 5 cm² inneholder 9 mg rivastigmin.

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigir 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 10 cm² inneholder 18 mg rivastigmin.

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigir 13,3 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 15 cm² inneholder 27 mg rivastigmin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tynt, matriksdepotplaster som består av tre lag. Yttersiden på det bakerste laget er beige og er merket med "Prometax", "4.6 mg/24 h" og "AMCX".

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tynt, matriksdepotplaster som består av tre lag. Yttersiden på det bakerste laget er beige og er merket med "Prometax", "9.5 mg/24 h" og "BHDI".

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tynt, matriksdepotplaster som består av tre lag. Yttersiden på det bakerste laget er beige og er merket med "Prometax", "13.3 mg/24 h" og "CNFU".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. I likhet med enhver

behandling som igangsettes hos pasienter med demens, bør behandling med rivastigmin kun igangsettes dersom en omsorgsperson som regelmessig kan administrere og monitorere behandlingen er tilgjengelig.

Dosering

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

Initialdose

Behandlingen innledes med 4,6 mg/24 timer.

Vedlikeholdsdose

Dersom dosen 4,6 mg/24 timer tolereres godt ifølge behandlende lege etter minimum fire ukers behandling, kan denne dosen økes til 9,5 mg/24 timer, som er den anbefalte daglige effektive dosen. Denne dosen bør opprettholdes så lenge pasienten fortsetter å vise terapeutisk effekt.

Opptrapping av dose

9,5 mg/24 timer er anbefalt daglig effektiv dose, som bør benyttes så lenge pasienten fortsetter å vise terapeutisk effekt. Dersom denne dosen tolereres godt, og kun etter minimum 6 måneders behandling med 9,5 mg/24 timers plaster, kan behandlende lege vurdere å øke dosen til 13,3 mg/24 timer hos pasienter som har vist betydelig kognitiv forverring (f.eks. reduksjon i MMSE) og/eller funksjonell nedgang (basert på legens vurdering) ved anbefalt daglig effektiv dose på 9,5 mg/24 timer (se pkt. 5.1).

Den kliniske fordelene av rivastigmin bør jevnlig revurderes. Seponering bør også vurderes når bevis for en terapeutisk effekt ved optimal dose ikke lenger er tilstede.

Dersom det oppstår gastrointestinale bivirkninger bør behandlingen avbrytes midlertidig til disse bivirkningene forsvinner. Behandlingen med depotplaster kan gjenopptas med samme dose dersom behandlingsavbruddet ikke er lengre enn tre dager. Ellers bør behandlingen gjenopptas med 4,6 mg/24 timer.

Bytte fra kapsler eller mikstur til depotplastre

Pasienter som får Prometax kapsler eller mikstur kan bytte til Prometax plaster på følgende måte, basert på sammenlignbar eksponering for oral og transdermal rivastigmin (se pkt. 5.2):

- En pasient som står på en dose på 3 mg/dag oral rivastigmin kan bytte til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En pasient som står på en dose på 6 mg/dag oral rivastigmin kan bytte til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En pasient som står på en stabil og godt tolerert dose på 9 mg/dag oral rivastigmin kan bytte til 9,5 mg/24 timer depotplastre. Dersom den orale dosen på 9 mg/dag ikke har vært stabil og godt tolerert anbefales et bytte til 4,6 mg/24 timer depotplastre.
- En pasient som står på en dose på 12 mg/dag oral rivastigmin kan bytte til 9,5 mg/24 timer depotplastre.

Etter bytte til 4,6 mg/24 timer depotplastre, og forutsatt at disse tolereres godt etter minimum fire ukers behandling, bør dosen på 4,6 mg/24 timer økes til 9,5 mg/24 timer, som er anbefalt effektiv dose.

Det anbefales å påføre det første depotplasteret dagen etter siste orale dose.

Spesielle populasjoner

- **Pediatrisk populasjon:** Det er ikke relevant å bruke Prometax i den pediatriske populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.
- **Pasienter med kroppsvekt under 50 kg:** Spesiell forsiktighet bør utvises ved titrering over anbefalt effektiv dose på 9,5 mg/24 timer hos pasienter med kroppsvekt under 50 kg (se pkt. 4.4). Disse kan oppleve flere bivirkninger og kan ha større sannsynlighet for å seponere på grunn av bivirkninger.
- **Nedsatt leverfunksjon:** På grunn av økt biotilgjengelighet ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon, observert ved orale formuleringer, bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye. Pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon kan få flere doseavhengige bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert. Særlig varsomhet bør utvises ved titrering hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).
- **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Depotplastrene bør påføres én gang daglig på ren, tørr, hårløs, intakt og frisk hud øverst eller nederst på ryggen, på overarmen eller brystkassen på et område hvor stramme klær ikke vil gni av plasteret. Det er observert redusert biotilgjengelighet av rivastigmin ved påføring av depotplasteret på låret eller abdomen. Det anbefales derfor ikke å påføre depotplasteret på disse områdene.

Depotplasteret bør ikke påføres rød, irritert eller skadet hud. For å minimere den potensielle risikoen for hudirritasjoner bør en unngå gjentatt påføring på nøyaktig samme hudområde før det har gått 14 dager.

Pasienter og omsorgspersoner bør instrueres i viktige administrasjonsinstruksjoner:

- Plasteret fra dagen før må hver dag fjernes før påføring av et nytt (se pkt. 4.9).
- Plasteret bør erstattes av et nytt etter 24 timer. Kun ett plaster skal benyttes om gangen (se pkt. 4.9).
- Plasteret bør presses hardt ned med håndflaten i minst 30 sekunder til kantene er godt festet.
- Dersom plasteret faller av bør et nytt plaster påføres for resten av dagen, deretter bør det erstattes til samme tid som vanlig neste dag.
- Plasteret kan brukes i forbindelse med hverdagssituasjoner som bading og i varmt vær.
- Plasteret bør ikke utsettes for ytre varmekilder (f.eks. overdreven soling, badstue, solarium) over lengre perioder.
- Plasteret skal ikke klippes i biter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av reaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av plaster med rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger øker vanligvis med høyere doser, spesielt ved doseendringer. Hvis behandlingen avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 4,6 mg/24 timer.

Feilbruk av legemidlet og feildosering som fører til overdose

Feilbruk av legemidlet og feildosering med Prometax depotplaster har ført til alvorlige bivirkninger; noen tilfeller har krevd sykehusinnleggelse, og i sjeldne tilfeller ført til død (se pkt. 4.9). De fleste tilfellene av feilbruk av legemidlet og doseringsfeil har oppstått fordi det gamle plasteret ikke har blitt fjernet når et nytt er satt på og bruk av flere plastre samtidig. Pasienter og omsorgspersoner må instrueres i viktige administrasjonsinstruksjoner for Prometax depotplaster (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, oppkast og diaré er doserelaterte, og kan oppstå ved behandlingsstart og/eller ved doseøkning (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene er mer vanlig hos kvinner. Pasienter med tegn eller symptomer på dehydrering etter lang tids oppkast eller diaré kan håndteres med intravenøse væsker og dosereduksjon eller seponering dersom det blir oppdaget og behandlet øyeblikkelig. Dehydrering kan føre til alvorlige utfall.

Vekttap

Pasienter med Alzheimers sykdom kan gå ned i vekt når de tar kolinesterasehemmere, inkl. rivastigmin. Pasientens vekt bør overvåkes ved behandling med Prometax depotplastre.

Bradykardi

Forlengelse av QT-intervall på elektrokardiogram kan forekomme hos pasienter behandlet med visse kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin. Rivastigmin kan forårsake bradykardi som utgjør en risikofaktor for forekomst av torsade de pointes, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter som har QTc-forlengelse, som har det i familien eller med høyere risiko for å utvikle torsade de pointes; for eksempel de som har ukompensert hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, bradyarytmier, er predisponert for hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig bruker legemidler som er kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Andre bivirkninger

Forsiktighet må utvises ved forskrivning av Prometax depotplastre:

- til pasienter med "sick sinussyndrom" eller ledningsforstyrrelser (sinoatrielt blokk, atrioventrikulært blokk) (se pkt. 4.8);
- til pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller pasienter som er predisponerte for disse symptomene fordi rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon (se pkt. 4.8);
- til pasienter som er predisponerte for urinveisobstruksjon og krampeanfallet fordi kolinomimetika kan indusere eller forverre disse sykdommene;
- til pasienter som tidligere har hatt astma eller obstruktive lungesykdommer.

Hudreaksjoner på administrasjonsstedet

Hudreaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av rivastigminplaster kan oppstå og er vanligvis milde til moderate. Pasienter og omsorgspersoner bør instrueres i samsvar med dette.

Disse reaksjonene er ikke en indikasjon på sensibilisering i seg selv. Bruk av rivastigminplaster kan allikevel føre til allergisk kontaktdermatitt.

Allergisk kontaktdermatitt bør mistenkes dersom reaksjoner på administrasjonsstedet sprer seg utover størrelsen til plasteret, dersom det er tegn på en mer intens, lokal reaksjon (f.eks. økt erytem, ødem, papler, blemmer) og dersom symptomene ikke blir signifikant bedre i løpet av 48 timer etter at plasteret er fjernet. I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler reaksjoner på administrasjonsstedet som kan være allergisk kontaktdermatitt pga. rivastigminplasteret og som fremdeles trenger behandling med rivastigmin kan byttes over til oral behandling etter en negativ allergitest og under tett medisinsk oppfølging. Det er mulig at enkelte pasienter som er sensible for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplaster ikke kan ta rivastigmin i noen form.

Etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om pasienter som har opplevd allergisk dermatitt (disseminert) ved rivastigminbehandling uansett administrasjonsvei (oral, transdermal). I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Rivastigmin kan forverre eller indusere ekstrapyramidale symptomer.

Kontakt med øynene skal unngås etter håndtering av Prometax depotplastre (se pkt. 5.3). Hendene bør vaskes med såpe og vann etter fjerning av plasteret. Ved kontakt med øynene eller dersom øynene blir røde etter håndtering av plasteret, skyll umiddelbart med rikelig vann og søk medisinske råd dersom symptomene ikke opphører.

Spesielle populasjoner

- Pasienter med kroppsvekt under 50 kg kan få flere bivirkninger og kan ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger (se pkt. 4.2). Titrer forsiktig og monitorer disse pasientene for bivirkninger (f.eks. overdreven kvalme eller oppkast) og vurder å redusere vedlikeholdsdosen til 4,6 mg/24 timer depotplaster dersom slike bivirkninger utvikles.
- Nedsatt leverfunksjon: Pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon kan få flere bivirkninger. Doseringsanbefalinger for titrering i henhold til individuell toleranse må følges nøye. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Særlig varsomhet bør utøves ved titrering hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført med Prometax depotplastre.

Fordi den er en kolinesterasehemmer, kan rivastigmin forsterke effekten av succinylkolin-type muskelrelaxerende preparater under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestetika. Mulig dosejustering eller midlertidig opphold i behandlingen kan vurderes dersom det er nødvendig.

Som følge av dets farmakodynamiske egenskaper og mulige additive effekter, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med aktiviteten til antikolinerge preparater (f.eks. oksybutynin, tolterodin).

Additive effekter som fører til bradykardi (som kan resultere i synkope) har vært rapportert ved samtidig bruk av ulike betablokkere (inkludert atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes å være assosiert med størst risiko, men det har også vært rapporter hos pasienter som brukte andre betablokkere. Derfor bør forsiktighet utvises når rivastigmin kombineres med betablokkere og også andre bradykardi-legemidler (f.eks. klasse III antiarytmika, kalsiumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Siden bradykardi er en risikofaktor for utvikling av torsades de pointes, bør kombinasjon av rivastigmin med legemidler som kan indusere QT-forlengelse eller torsades de pointes, slik som antipsykotika f.eks. noen fenotiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moksifloksacin administreres med forsiktighet og klinisk overvåking (EKG) kan også være nødvendig.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom oral rivastigmin og digoksin, warfarin, diazepam eller fluoksetin i studier med friske frivillige. Økningen i protrombintid som forårsakes av warfarin, påvirkes ikke av oral rivastigmin. Ingen uønskede effekter på hjertets ledningsevne ble observert ved samtidig bruk av digoksin og oral rivastigmin.

Samtidig administrering av rivastigmin og vanlig forskrevne legemidler, f.eks. antacida, antiemetika, antidiabetika, sentralt virkende antihypertensiva, kalsiumantagonister, inotrope substanser, anginapreparater, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, østrogener, analgetika, benzodiazepiner og antihistaminer ble ikke assosiert med noen endring i kinetikken til rivastigmin eller en økt risiko for klinisk relevante bivirkninger.

I henhold til dens metabolisme, er det lite sannsynlig at metabolske interaksjoner med andre legemidler vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterasemedierte metabolismen av andre substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Rivastigmin og/eller metabolitter går over i placenta hos drektige dyr. Det er ikke kjent om dette forekommer hos mennesker. Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Det ble observert en forlenget drektighetsperiode i peri- og postnatale studier hos rotter. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Rivastigmin utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om rivastigmin utskilles i melk hos mennesker. Kvinner som får rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke registrert bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om rivastigmin har effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre kan rivastigmin medføre synkope eller delirium. Som en konsekvens har Rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos pasienter med demens som bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller betjene kompliserte maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hudreaksjoner på administrasjonsstedet (vanligvis mildt til moderat erytem på administrasjonsstedet), er de vanligste bivirkningene observert med bruk av Prometax depotplaster. De nest vanligste bivirkningene er gastrointestinale av opprinnelse, inkludert kvalme og oppkast.

Bivirkningene i tabell 1 er angitt i følge MedDRA organklasser og etter frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 viser bivirkningene som ble rapportert hos 1670 pasienter med Alzheimers demens behandlet i randomiserte, dobbelt-blinde, placebo- og aktivkontrollerte kliniske studier med Prometax depotplastre over en periode på 24-48 uker og fra data etter markedsføring.

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Anoreksi, nedsatt appetitt
Mindre vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Angst, depresjon, delirium, agitasjon
Mindre vanlige	Aggresjon
Ikke kjent	Hallusinasjoner, rastløshet, mareritt
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine, syncope, svimmelhet
Mindre vanlige	Psykomotorisk hyperaktivitet
Svært sjeldne	Ekstrapyramidale symptomer
Ikke kjent	Forverring av Parkinsons sykdom, krampeanfall, tremor, somnolens, pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Bradykardi
Ikke kjent	Atrioventrikulært blokk, atrieflimmer, takykardi, sick sinus syndrom
Karsykdommer	
Ikke kjent	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, abdominal smerte
Mindre vanlige	Magesår
Ikke kjent	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt, økte leverenzymmer
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Utslett
Ikke kjent	Kløe, utslett, erytem, urtikaria, blemmer, allergisk dermatitt (disseminert)
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Reaksjoner på administrasjonsstedet (f.eks. erytem*, kløe*, ødem*, dermatitt, irritasjon på administrasjonsstedet), asteniske symptomer (f.eks. tretthet, asteni), pyreksi, vektreduksjon
Sjeldne	Fall

*I en 24-ukers kontrollert studie hos japanske pasienter ble erytem på applikasjonsstedet, ødem på applikasjonsstedet og kløe på applikasjonsstedet rapportert som "svært vanlig".

Beskrivelse av utvalgt bivirkninger

Når det ble gitt høyere doser enn 13,3 mg/24 timer i ovennevnte placebokontrollerte studier ble søvnløshet og hjertesvikt observert hyppigere enn med 13,3 mg/24 timer eller placebo, noe som tyder på at bivirkningene er doseavhengige. Disse bivirkningene forekom imidlertid ikke hyppigere med Prometax 13,3 mg/24 timer depotplastre enn med placebo.

Følgende bivirkninger har kun blitt observert med Prometax kapsler og mikstur, og ikke i kliniske studier med Prometax depotplastre: sykdomsfølelse, forvirring, økt svette (vanlige); magesår, angina

pectoris (sjeldne); gastrointestinal blødning (svært sjeldne); og enkelte tilfeller av kraftig oppkast assosiert med øsofagusruptur (ikke kjent).

Hudirritasjon

I kontrollerte dobbeltblinde kliniske studier, var reaksjoner på applikasjonsstedet for det meste milde til moderate i alvorlighetsgrad. Forekomsten av hudreaksjoner på applikasjonsstedet som førte til seponering var $\leq 2,3$ % hos pasienter behandlet med Prometax depotplaster. Forekomsten av hudreaksjoner på applikasjonsstedet som førte til seponering var høyere hos den asiatiske befolkningen med 4,9 % og 8,4 % hos henholdsvis den kinesiske og japanske befolkningen.

I to 24-ukers dobbeltblinde, placebo-kontrollerte kliniske studier, ble hudreaksjoner målt ved hvert besøk ved hjelp av en hudirritasjonskarakterskala. Hudirritasjonene, som ble observert hos pasienter behandlet med Prometax depotplaster, var som oftest svake eller milde i alvorlighetsgrad. I disse studiene ble de vurdert som alvorlig hos $\leq 2,2$ % av pasientene og hos $\leq 3,7$ % i en japansk studie hvor pasientene ble behandlet med Prometax depotplaster.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av overdosering med oral rivastigmin har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer etter overdosen.

Ved moderate forgiftninger har kolinerg toksisitet blitt rapportert med muskarinerge symptomer som er observert med moderate forgiftninger som miose, rødme, fordøyelsesbesvær inkludert magesmerter, kvalme, oppkast og diaré, bradykardi, bronkospasme og økt bronkial sekret, hyperhidrose, ufrivillig vannlating og/eller avføring, tåreflod, hypotensjon og hypersekresjon av spytt.

Ved mer alvorlige tilfeller kan nikotinerge effekter utvikles, som for eksempel muskelsvakhet, fascikulasjoner, krampeanfallet og respirasjonsstans med mulig dødelig utfall.

I tillegg har det etter markedsføring vært observert tilfeller av svimmelhet, tremor, hodepine, søvnighet, forvirring, hypertensjon, hallusinasjoner og sykdomsfølelse. Overdosering med Prometax depotplaster på grunn av feilbruk/doseringsfeil (påsetting av flere plastre samtidig) har blitt rapportert etter markedsføring og sjeldent i kliniske studier.

Håndtering

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 3,4 timer og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at alle Prometax depotplastre fjernes umiddelbart, og ingen nye depotplastre påføres de nærmeste 24 timer ved asymptomatiske overdoser. Ved overdosering med kraftig kvalme og oppkast bør antiemetika vurderes. Symptomatisk behandling av eventuelle andre bivirkninger bør gis hvis nødvendig.

Ved massiv overdosering kan atropin brukes. En initial dose på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales. De påfølgende doser bør baseres på klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot anbefales ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylcholin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge neuroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmedierte kognitive defekter ved demens assosiert med Alzheimers sykdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved å danne et kovalent bundet kompleks som midlertidig inaktiverer enzymene. Hos unge, friske menn vil en peroral dose på 3 mg minske aktiviteten av acetylcholinesterase (AChE) i cerebrospinalvæsken med ca. 40 % innen de første 1,5 timer etter inntak. Enzymaktiviteten når utgangsnivået ca. 9 timer etter maksimal inhibitorisk effekt. Hos pasienter med Alzheimers sykdom var hemmingen av AChE i cerebrospinalvæsken med oral rivastigmin doseavhengig opp til 6 mg gitt to ganger daglig. Dette er den høyeste undersøkte dosen. Hemming av butyrylkolinesteraseaktiviteten i cerebrospinalvæsken hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med oral rivastigmin var lik hemmingen av AChE aktiviteten.

Kliniske studier med Alzheimers demens

Effekt av Prometax depotplastre hos pasienter med Alzheimers demens er vist i en 24-ukers dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie med en åpen forlengelsesfase og i en 48-ukers dobbeltblind komparatorstudie.

24-uker placebokontrollert studie

Pasientene som deltok i den placebokontrollerte studien hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10-20. Effekt ble vist ved bruk av uavhengige og domenespesifikke målemetoder, som ble benyttet i regelmessige intervaller i en 24-ukers behandlingsperiode. Disse inkluderte ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, et prestasjonsbasert mål for kognisjon), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, en omfattende global vurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, kle på seg selv, husarbeid som f.eks å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene samt involvering i aktiviteter relatert til personlig økonomi). 24-ukers resultater fra de tre metodene er vist i tabell 2.

Tabell 2

ITT-LOCF-populasjonen	Prometax depoplastre 9,5 mg/24 timer N = 251	Prometax kapsler 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Gjennomsnittlig baseline ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-verdi versus placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Gjennomsnittlig score ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-verdi versus placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)

Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD	50,1 $\pm$ 16,3	49,3 $\pm$ 15,8	49,2 $\pm$ 16,0
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker $\pm$ SD	-0,1 $\pm$ 9,1	-0,5 $\pm$ 9,5	-2,3 $\pm$ 9,4
p-verdi versus placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ versus placebo

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

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline-verdier som en kovariat. Negativ endring av ADAS-Cog indikerer forbedring. Positiv endring av ADCS-ADL indikerer forbedring.

² Basert på CMH-test (van Elteren-test) med blokkinndeling i henhold til land. ADCS-CGIC score <4 indikerer forbedring.

Resultatene for klinisk relevante respondere fra den 24-ukers placebokontrollerte studien er vist i tabell 3. Klinisk relevant forbedring ble definert a priori som minimum 4-poengs forbedring på ADAS-Cog, ingen forverring på ADCS-CGIC og ingen forverring på ADCS-ADL.

Tabell 3

	Pasienter med klinisk significant respons (%)		
	Prometax depotplastre 9,5 mg/24 timer N = 251	Prometax kapsler 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF-populasjonen			
Minst 4 poeng forbedring på ADAS-Cog uten forverring av ADCS-CGIC og ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-verdi versus placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ versus placebo

Som antydnet med compartment-modellering gir Prometax 9,5 mg/24 timer depotplastre lignende eksponering som oppnås med en oral dose på 12 mg/dag.

48-uker aktiv komparatorkontrollert studie

Pasientene som deltok i den aktive komparatorkontrollerte studien hadde en initiell baseline MMSE-score på 10-24. Studien var designet for å sammenligne virkningen av 13,3 mg/24 timer depotplaster med 9,5 mg/24 timer depotplaster under en 48-ukers dobbeltblind behandlingsfase hos pasienter med Alzheimers sykdom som hadde vist en funksjonell og kognitiv nedgang etter en initell 24-48-ukers åpen behandlingsfase med vedlikeholdsdose med 9,5 mg/24 timer depotplaster. Funksjonsnedgang ble vurdert av investigator og kognitiv nedgang ble definert som en reduksjon på >2 poeng av MSSE-score fra forrige besøk eller en reduksjon på >3 poeng fra baseline. Effekt ble fastslått ved bruk av ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, et prestasjonsbasert mål for kognisjon) og ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) som vurderer instrumentale aktiviteter som inkluderer økonomisk forsørging, tilberedning av måltider, handling, evne til å orientere seg i omgivelsene, selvstendighet. Resultatene for 48-uker fra de to evalueringsverktøyene er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4

Populasjon/Besøk	Prometax 15 cm ² N = 265		Prometax 10 cm ² N = 271		Prometax 15 cm ²		Prometax 10 cm ²
	n	Gjennomsnitt	n	Gjennomsnitt	DLS M	95 % KI	p-verdi

ADAS-Cog								
LOCF	Baseline	264	34,4	268	34,9			
	DB-uke 48	Verdi	264	38,5	268	39,7		
	Endring	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Baseline	265	27,5	271	25,8			
	Uke 48	Verdi	265	23,1	271	19,6		
	Endring	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

KI – konfidensintervall.

DLSM – forskjell i minste kvadratgjennomsnitt.

LOCF – "Last Observation Carried Forward".

ADAS-cog score: En negativ forskjell i DLSM indikerer en større forbedring med Prometax 15 cm² sammenlignet med Prometax 10 cm².

ADCS-IADL score: En positiv forskjell i DLSM indikerer en større forbedring med Prometax 15 cm² as compared to Prometax 10 cm².

N er antall pasienter med en vurdering ved baseline (siste evaluering i den initelle åpne fasen) og med minst 1 evaluering etter baseline (for LOCF).

DLSM, 95 % KI, og p-verdi er basert på en ANCOVA (analyse av kovarians) modell tilpasset for land og baseline ADAS-cog score.

* p<0,05

Kilde: Studie D2340-Tabell 11-6 og Tabell 11-7

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Prometax i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers demens (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes langsomt fra Prometax depotplastre. Etter første dose observeres målbar konsentrasjon etter en forsinkelsesperiode på 0,5-1 time. C_{maks} oppnås etter 10-16 timer. Deretter reduseres plasmakonsentrasjonen langsomt i løpet av den resterende tiden av de 24 timene depotplasteret sitter på. Ved gjentatt dosering (slik som ved steady state) reduseres plasmakonsentrasjonen initielt langsomt i en periode på gjennomsnittlig ca. 40 minutter etter at det første depotplasteret er erstattet av et nytt, til absorpsjonen av det nylig påførte depotplasteret blir raskere enn eliminasjonen, og plasmanivået begynner å øke til det når en ny topp etter ca. 8 timer. Ved steady state er minimumsnivå ca. 50 % av maksimalt nivå, i motsetning til ved oral administrering der konsentrasjonen reduseres til tilærmet null mellom dosene. Eksponeringen for rivastigmin (C_{maks} og AUC) økte overproportjonalt med en faktor på 2,6 og 4,9 ved doseøkning fra henholdsvis 4,6 mg/24 timer til 9,5 mg/24 timer og til 13,3 mg/24 timer. Økningen var likevel mindre uttalt enn med oral rivastigmin. Fluktueringsindeksen (FI), et mål på relativ forskjell mellom maksimal- og minimumskonsentrasjon ($(C_{maks}-C_{min})/C_{avg}$) var 0,58 for Prometax 4,6 mg/24 timer depotplastre, 0,77 for Prometax 9,5 mg/24 timer depotplastre og 0,72 for Prometax 13,3 mg/24 timer depotplastre, noe som viser at det er mye mindre svingninger mellom minimums- og maksimalkonsentrasjon enn for den orale formuleringen (FI = 3,96 (6 mg/dag) og 4,15 (12 mg/dag)).

Dosen rivastigmin som frigis fra depotplasteret i løpet av 24 timer (mg/24 timer) kan ikke sammenlignes direkte med mengden (mg) rivastigmin i en kapsel med hensyn til plasmakonsentrasjonen som oppstår i løpet av 24 timer.

Den interindividuelle variasjonen i rivastigmins farmakokinetiske parametre etter en enkeltdose (normalisert til dose/kg kroppsvekt) var 43 % (C_{maks}) og 49 % (AUC_{0-24h}) med transdermal administrering versus henholdsvis 74 % og 103 % med oral formulering. I en steady state-studie på Alzheimers demens var variasjonen mellom pasientene høyst 45 % (C_{maks}) og 43 % (AUC_{0-24h}) etter bruk av depotplaster, og henholdsvis 71 % og 73 % etter administrering av oral formulering.

Det ble observert en forbindelse mellom eksponering for virkestoff og kroppsvekt ved steady-state (rivastigmin og metabolitten NAP226-90) hos pasienter med Alzheimers demens. Sammenlignet med pasienter med en kroppsvekt på 65 kg ville konsentrasjonen av rivastigmin ved steady-state vært tilnærmet doblet hos en pasient med kroppsvekt på 35 kg. Hos en pasient med kroppsvekt på 100 kg ville konsentrasjonen vært tilnærmet halvert. På grunn av at kroppsvekt påvirker eksponeringen for virkestoffet bør pasienter med svært lav kroppsvekt overvåkes spesielt nøye ved opptitrering (se pkt. 4.4).

Eksponeringen (AUC_{∞}) for rivastigmin (og metabolitten NAP226-90) var høyest når depotplasteret ble festet øverst på ryggen, på brystkassen eller overarmen, og ca. 20-30 % lavere når det ble festet på abdomen eller låret.

Med unntak av at plasmanivået var høyere andre dag enn første dag ved behandling med depotplaster var det ingen relevant akkumulering av rivastigmin eller metabolitten NAP226-90 i plasma hos pasienter med Alzheimers sykdom.

Distribusjon

Rivastigmin er svakt bundet til plasmaproteiner (ca. 40 %). Legemidlet passerer lett blod-hjernebarrieren og har et tilsynelatende distribusjonsvolum i området 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformasjon

Rivastigmin har en rask og uttalt metabolisme med en tilsynelatende plasmahalveringstid på ca. 3,4 timer etter at depotplasteret er fjernet. Elimineringen var hastighetsbegrenset mht. absorpsjon (flip-flop-kinetikk), noe som forklarer at det er lengre $t_{1/2}$, med depotplaster (3,4 timer) versus oral eller intravenøs administrering (1,4 til 1,7 timer). Metabolismen skjer hovedsakelig via kolinesterasemediert hydrolyse til metabolitten NAP226-90. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylcholinesterase minimalt (<10 %).

Basert på *in vitro* studier forventes ingen farmakokinetisk interaksjon med legemidler som metaboliseres av følgende cytokrom-isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Dyreforsøk viser at de viktigste cytokrom P450-isoenzymerne er minimalt involvert i metabolismen av rivastigmin. Total plasmaclearance av rivastigmin var ca. 130 l/time etter en 0,2 mg intravenøs dose og den falt til 70 l/time etter en 2,7 mg intravenøs dose. Dette samsvarer med den ikke-lineære, overproporsjonale farmakokinetikken til rivastigmin på grunn av metning av elimineringen.

Ratio mellom AUC_{∞} til metabolitten og opprinnelig substans var ca. 0,7 administrering med depotplaster versus 3,5 etter oral administrering, noe som indikerer at det foregår mindre metabolisme etter dermal behandling sammenlignet med oral behandling. Det dannes mindre NAP226-90 etter påføring av depotplaster, antagelig på grunn av mangel på presystemisk (hepatisk "first-pass") metabolisme, i motsetning til ved oral administrering.

Eliminasjon

Spormengder av uendret rivastigmin gjenfinnes i urin; renal utskillelse av metabolitter er hovedeliminasjonsveien etter påføring av depotplaster. Etter administrering av oral ^{14}C -rivastigmin var renal eliminasjon rask og nesten fullstendig (>90 %) innen 24 timer. Mindre enn 1 % av dosen utskilles i feces.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at bruk av nikotin øker oral clearance av rivastigmin med 23 % hos pasienter med Alzheimers sykdom (n=75 røykere og 549 ikke-røykere) etter orale kapseldoser på opp til 12 mg daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Alder påvirket ikke eksponeringen for rivastigmin hos pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med Prometax depotplastre.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt gjennomført studier med Prometax depotplastre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Etter oral administrering var C_{maks} ca. 60 % høyere og AUC var mer enn dobbelt så høy for rivastigmin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske personer.

Etter en enkel oral dose på 3 mg eller 6 mg, var gjennomsnittlig oral clearance av rivastigmin ca. 46-63 % lavere hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (n = 10, Child-Pugh score 5-12, påvist ved biopsi) enn hos friske personer (n = 10).

Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt gjennomført studier med Prometax depotplastre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på en befolkninganalyse, viste kreatininclearance ingen klar effekt på steady state konsentrasjoner av rivastigmin eller dens metabolitt. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Orale og topikale toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus, rotter, kaniner, hunder og minigriser viste kun effekt forbundet med en unormal høy farmakologisk aktivitet. Det ble ikke observert toksisk effekt på målorganer. Oral og topikal dosering i dyrestudier ble begrenset på grunn av følsomheten av de anvendte dyremodellene.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester, unntatt i en kromosomaberasjonstest på humane perifere lymfocytter ved en dose som overskred 10^4 ganger antatt klinisk eksponering. *In vivo*-mikronukleustesten var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke genotoksisk potensial.

Det ble ikke funnet tegn til karsinogenisitet i orale og topikale studier hos mus og i en oral studie hos rotter ved den maksimalt tolererte dosen. Eksponering for rivastigmin og dets metabolitter var tilnærmet den samme som ved human eksponering med høyeste dose rivastigmin kapsler og depotplastre.

Rivastigmin krysser placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier hos drektige rotter og kaniner ga ingen indikasjoner på teratogen potensial av rivastigmin. I orale studier med hann- og hunnrotter, ble ingen bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne observert hos hverken foreldregenerasjonen eller deres avkom. Spesifikke dermale studier hos drektige dyr har ikke blitt gjennomført.

Rivastigmin depotplastre var ikke fototoksiske og ble ansett å være ikke-sensibiliserende. I enkelte andre studier på dermal toksisitet ble det observert en mild irriterende effekt på huden til laboratoriedyr, inkl. kontrollene. Dette kan bety at Prometax depotplastre potensielt kan indusere mild erytem hos pasienter.

I en studie med kaniner ble en mild øye-/slimhinneirritasjon observert, potensielt fra rivastigmin. Pasienten/omsorgspersonen skal derfor unngå kontakt med øynene etter håndtering av plasteret (se pkt. 4.4).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Plasterets bakside

Polyetylentereftalatfilm, lakkert

Legemiddelmatriks

Alfatokoferol

Poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat)

Akrylkopolymer

Klebende matriks

Alfatokoferol

Silikonolje

Dimetikon

Frisettingslag

Polyesterfilm dekket med fluoropolymer

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå å ødelegge de adhesive egenskapene til depotplasteret bør ikke krem, lotion eller pudder brukes på huden der legemidlet skal påføres.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevar depotplasteret i posen til det skal brukes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Prometax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² og 27 mg/15 cm² depotplastre pakkes enkeltvis i barnesikrede, varmekselede poser laget av papir/polyetylentereftalat/aluminium/polyakrylonitril (PAN) multilaminert materiale (papir/PET/alu/PAN) eller i varmekselede, barnesikrede poser laget av komposittlaminat med flere lag bestående av (papir/polyetylentereftalat/polyetylen/aluminium/polyamid (papir/PET/PE/alu/PA).

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster

Tilgjengelig i pakninger med 7 eller 30 poser og i multipakninger med 60 eller 90 poser.

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster

Tilgjengelig i pakninger med 7 eller 30 poser og i multipakninger med 60 eller 90 poser.

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

Tilgjengelig i pakninger med 7 eller 30 poser og i multipakninger med 60 eller 90 poser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Brukte depotplastre skal brettes én gang med den klebrige siden inn, plasseres i den opprinnelige posen og destrueres på en sikker måte, og utilgjengelig for barn. Alle brukte eller ubrukte depotplastre bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster

EU/1/98/092/019-022
EU/1/98/092/031-034

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster

EU/1/98/092/023-026
EU/1/98/092/035-038

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

EU/1/98/092/027-030
EU/1/98/092/039-042

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04 desember 1998
Dato for siste fornyelse: 21. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Kapsel, hard

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Mikstur, oppløsning

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Depotplaster

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaveren) i hvert medlemsland komme til enighet med det nasjonale legemiddelkontoret vedrørende det endelige opplæringsmaterialet.

MT-innehaveren skal forsikre seg om, etter diskusjon og enighet med det nasjonale legemiddelkontoret i hvert medlemsland hvor Prometax plaster er markedsført, at alle leger som forventes å forskrive Prometax plaster mottar en informasjonspakke som inneholder følgende elementer:

- Preparatomtalen
- Påminnelseskort til pasienten
- Instruksjoner for å gi påminnelseskortet til pasienter og omsorgspersoner

Påminnelseskortet til pasienter skal inneholde følgende nøkkelbudskap:

- Ta av det forrige plasteret før ETT nytt plaster settes på.
- Kun ett plaster per dag.
- Ikke klipp plasteret i biter.
- Press plasteret hardt ned med håndflaten i minst 30 sekunder.
- Hvordan bruke påminnelseskortet for å holde rede på påsetning og fjerning av plasteret.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 1,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 1,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/001	28 harde kapsler
EU/1/98/092/002	56 harde kapsler
EU/1/98/092/003	112 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 1,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 1,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 3,0 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 3,0 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/004	28 harde kapsler
EU/1/98/092/005	56 harde kapsler
EU/1/98/092/006	112 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 3,0 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 3,0 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 4,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/007	28 harde kapsler
EU/1/98/092/008	56 harde kapsler
EU/1/98/092/009	112 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 4,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 4,5 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 6,0 mg harde kapsler
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 6,0 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 harde kapsler
56 harde kapsler
112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/010	28 harde kapsler
EU/1/98/092/011	56 harde kapsler
EU/1/98/092/012	112 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 6,0 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 6,0 mg harde kapsler
rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
SJAKTEL OG FLASKEETIKETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prometax 2 mg/ml mikstur, oppløsning
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 2 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Natriumbenzoat (E211), sitronsyre, natriumsitrat, kinolingult (E104) og rensset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning

50 ml
120 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Prometax mikstur, oppløsning skal brukes innen 1 måned etter at flasken er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevares stående.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/018	50 ml
EU/1/98/092/013	120 ml

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING**

Prometax

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 2 mg/ml [kun sjaktel]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun sjaktel]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC [kun sjaktel]
SN [kun sjaktel]
NN [kun sjaktel]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 5 cm² inneholder 9 mg rivastigmin og frigir 4,6 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depotplastre
30 depotplastre

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/019	7 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INTERMEDIATESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 5 cm² inneholder 9 mg rivastigmin og frigir 4,6 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotplastre. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/98/092/021	60 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Prometax 4,6 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERPAKNING FOR MULTIPAKNING (MED "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 5 cm² inneholder 9 mg rivastigmin og frigir 4,6 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 60 (2 esker á 30) depotplastre.

Multipakning: 90 (3 esker á 30) depotplastre.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/021	60 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 depotplaster pr. pose

6. ANNET

Påfør ett plaster hver dag. Ta av det forrige plasteret før ETT nytt plaster settes på.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 10 cm² inneholder 18 mg rivastigmin og frigir 9,5 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depotplastre
30 depotplastre

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/023	7 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INTERMEDIATESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 10 cm² inneholder 18 mg rivastigmin og frigir 9,5 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotplastre. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/98/092/025	60 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Prometax 9,5 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERPAKNING FOR MULTIPAKNING (MED "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 10 cm² inneholder 18 mg rivastigmin og frigir 9,5 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 60 (2 esker á 30) depotplastre.

Multipakning: 90 (3 esker á 30) depotplastre.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/025	60 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 depotplaster pr. pose

6. ANNET

Påfør ett plaster hver dag. Ta av det forrige plasteret før ETT nytt plaster settes på.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 15 cm² inneholder 27 mg rivastigmin og frigir 13,3 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depotplastre
30 depotplastre

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/027	7 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INTERMEDIATESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 15 cm² inneholder 27 mg rivastigmin og frigir 13,3 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotplastre. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/98/092/029	60 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Prometax 13,3 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERPAKNING FOR MULTIPAKNING (MED "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 depotplaster på 15 cm² inneholder 27 mg rivastigmin og frigir 13,3 mg/24 timer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 60 (2 esker á 30) depotplastre.

Multipakning: 90 (3 esker á 30) depotplastre.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar plasteret i posen til det skal brukes.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/092/029	60 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 depotplastre (pose: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 depotplastre (pose: papir/PET/PE/alu/PA)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Prometax 13,3 mg/24 h

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Transdermal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHold ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 depotplaster pr. pose

6. ANNET

Påfør ett plaster hver dag. Ta av det forrige plasteret før ETT nytt plaster settes på.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Prometax 1,5 mg harde kapsler

Prometax 3,0 mg harde kapsler

Prometax 4,5 mg harde kapsler

Prometax 6,0 mg harde kapsler

rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Prometax er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Prometax
3. Hvordan du bruker Prometax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prometax
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prometax er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Prometax er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere. Hos pasienter med Alzheimers demens eller demens på grunn av Parkinsons sykdom dør visse nerveceller i hjernen. Dette fører til lave nivåer av neurotransmitteren acetylkinolin (en substans som tillater nerveceller å kommunisere med hverandre). Rivastigmin jobber med å blokkere enzymene som bryter ned acetylkinolin: acetylkinolinesterase og butyrylkinolinesterase. Ved å blokkere disse enzymene øker Prometax nivået av acetylkinolin i hjernen, og hjelper til med å redusere symptomene på Alzheimers sykdom og demens forbundet med Parkinsons sykdom.

Prometax brukes til behandling av voksne pasienter med mild til moderat Alzheimers demens som er en progressiv hjernesykdom som gradvis rammer hukommelsen, intellektuell evne og oppførsel. Kapslene og miksturen kan også brukes ved behandling av demens hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Prometax

Bruk ikke Prometax

- dersom du er allergisk overfor rivastigmin (virkestoffet i Prometax) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du får en hudreaksjon som sprer seg utover størrelsen på plasteret, hvis det er en mer intens lokal reaksjon (som f.eks. blemmer, økt betennelse i huden, hevelse) eller hvis det ikke blir bedre i løpet av 48 timer etter at du har fjernet depotplaster.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og ikke bruk Prometax.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Prometax:

- dersom du har eller har hatt en hjertetilstand som uregelmessig eller langsam hjerterytme, QTc-forlengelse, QTc-forlengelse i familien, torsade de pointes eller har et lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- dersom du har eller har hatt aktivt magesår.
- dersom du har eller har hatt vannlatingsbesvær.
- dersom du har eller har hatt krampeanfall.
- dersom du har eller har hatt astma eller alvorlig luftveissykdom
- dersom du har eller har hatt nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har eller har hatt nedsatt leverfunksjon.
- dersom du har skjelvinger.
- dersom du har lav kroppsvekt.
- dersom du har reaksjoner i mage-tarmsystemet som sykdomsfølelse (kvalme), brekninger (oppkast) og diare. Ved vedvarende brekninger og diare kan du bli dehydrert (for stort væsketap).

Dersom noe av dette gjelder for deg kan det hende at legen din vil følge deg opp mer nøye mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Prometax, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Prometax i den pediatriske populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

Andre legemidler og Prometax

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Prometax bør ikke gis samtidig med andre legemidler med lignende effekt som Prometax. Prometax kan reagere med antikolinergika (legemidler som brukes til å lindre magekramper eller –spasmer, behandle Parkinsons sykdom eller forhindre reisesyke).

Prometax bør ikke gis samtidig med metoklopramid (et legemiddel brukt til å lindre eller forhindre kvalme og oppkast). Å ta disse to legemidlene sammen kan gi problemer som stivhet i armer og bein og skjelving i hendene.

Dersom du må opereres mens du bruker Prometax, fortell det til legen din før du får bedøvelsesmidler siden Prometax kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som gis under bedøvelse.

Vær oppmerksom dersom Prometax tas sammen med betablokkere (legemidler som atenolol som brukes til å behandle høyt blodtrykk, angina og andre hjertelidelser). Å ta disse legemidlene sammen kan gi problemer som nedsatt hjerterefrekvens (bradykardi) som kan føre til besvimelse eller tap av bevissthet.

Vær oppmerksom dersom Prometax tas sammen med andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen eller hjertets elektriske system (QT-forlengelse).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid må fordelene ved bruk av Prometax vurderes opp mot mulige effekter på ditt ufødte barn. Prometax skal ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig.

Du bør ikke amme under behandling med Prometax.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen din vil fortelle deg om sykdommen din tillater at du trygt kan kjøre bil eller bruke maskiner. Prometax kan gi svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Dersom du føler deg svimmel eller søvnig, bør du ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre oppmerksomhetskrevende oppgaver.

3. Hvordan du bruker Prometax

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Prometax du skal ha.

- Behandlingen starter vanligvis med en lav dose.
- Legen din vil gradvis øke dosen avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den høyeste dosen som bør gis er 6,0 mg to ganger daglig.

Legen din vil jevnlig vurdere om legemidlet er effektivt for deg. Legen din vil også følge med på vekten din mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Prometax, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Ta dette legemidlet

- Fortell omsorgspersonen din at du bruker Prometax.
- For å få nytte av legemidlet, må du ta det hver dag.
- Ta Prometax to ganger daglig, om morgenen og om kvelden, sammen med mat.
- Kapslene skal svelges hele med drikke.
- Kapslene må ikke åpnes eller knuses.

Dersom du tar for mye av Prometax

Snakk med legen din hvis du ved et uhell har fått i deg mer Prometax enn du skal. Det kan hende du trenger medisinsk behandling. Enkelte personer som ved et uhell har tatt for mye Prometax har opplevd kvalme, brekninger, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Langsom hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Prometax

Hvis du kommer på at du har glemt å ta dosen din med Prometax, skal du vente og ta den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller når dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis, trolig fordi kroppen din blir vant til legemidlet.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Nedsatt appetitt

- Mageproblemer slik som kvalme eller brekninger, diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Svetting
- Hodepine
- Halsbrann
- Vekttap
- Magesmerte
- Agitasjon
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving eller følelse av forvirring
- Nedsatt appetitt
- Mareritt
- Søvnighet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Depresjon
- Søvnvansker
- Besvimelser eller fallulykker
- Endringer i leverfunksjon

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Brystsmerter
- Utslett, kløe
- Krampeanfall
- Magesår eller sår på tarmen

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Høyt blodtrykk
- Urinveisinfeksjon
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Problemer med hjerterytmen slik som rask eller langsom hjerterytme
- Blødning i tarmen – vises som blod i avføringen eller i forbindelse med brekninger
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer inkluderer kraftige smerter øverst i magen, ofte med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Kraftige brekninger som kan medføre skader i spiserøret (øsofagus)
- Dehydrering (for stort væsketap)
- Leverforstyrrelser (gul hud, gulfarging av det hvite i øyet, unormal mørk urin eller uforklarlig kvalme, brekninger, tretthet og nedsatt appetitt)
- Aggresjon, følelse av rastløshet
- Uregelmessig hjerterytme
- Pisa-syndrom (en tilstand som innebærer ufrivillig muskelsammentrekning med unormal bøyning av kroppen og hodet til en side)

Pasienter med demens og Parkinsons sykdom

Disse pasientene får noen bivirkninger oftere. De får også noen andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Skjelving

- Fallulykker

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Rastløshet
- Langsom og rask hjerterytme
- Vanskeligheter med å sove
- For mye spytt og dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerte bevegelser
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser og muskelsvakhet
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Depresjon
- Høyt blodtrykk

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Uregelmessig hjerterytme og dårlig kontroll på bevegelser
- Lavt blodtrykk

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Pisa-syndrom (en tilstand som innebærer ufrivillig muskelsammentrekning med unormal bøyning av kroppen og hodet til en side)
- Hudutslett

Andre bivirkninger som er sett med Prometax depotplaster og som kan oppstå med harde kapsler:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Feber
- Alvorlig forvirring
- Urininkontinens (vansker med å holde igjen urinen tilstrekkelig)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (høyt aktivitetsnivå, rastløshet)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner på applikasjonsstedet, slik som blemmer eller hudinflammasjon

Kontakt legen din dersom du får noen av disse bivirkningene, da du kan ha behov for medisinsk hjelp.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prometax

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 30°C.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prometax

- Virkestoff er rivastigminhydrogentartrat.
- Andre innholdsstoffer er hypromellose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, vannfri kolloidal silika, gelatin, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171) og skjellakk.

Hver Prometax 1,5 mg kapsel inneholder 1,5 mg rivastigmin.

Hver Prometax 3,0 mg kapsel inneholder 3,0 mg rivastigmin.

Hver Prometax 4,5 mg kapsel inneholder 4,5 mg rivastigmin.

Hver Prometax 6,0 mg kapsel inneholder 6,0 mg rivastigmin.

Hvordan Prometax ser ut og innholdet i pakningen

- Prometax 1,5 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en gul topp og en gul bunn. Bunnen er merket "ENA 713 1,5 mg" med rød trykkfarge.
- Prometax 3,0 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en oransje topp og en oransje bunn. Bunnen er merket "ENA 713 3 mg" med rød trykkfarge.
- Prometax 4,5 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en rød topp og en rød bunn. Bunnen er merket "ENA 713 4,5 mg" med hvit trykkfarge.
- Prometax 6,0 mg harde kapsler, som inneholder et gråhvitt til svakt gult pulver, har en rød topp og en oransje bunn. Bunnen er merket "ENA 713 6 mg" med rød trykkfarge.

De er pakket i blisterbrett tilgjengelig i tre ulike pakningsstørrelser (28, 56 eller 112 kapsler), men alle pakningsstørrelsene trenger ikke være markedsført i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spania

Tilvirker

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Almirall, S.A.

Tél/Tel/Τηλ./Tlf./Sími/Tel./Tlf/Puh: +34 93 291 30 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Prometax 2 mg/ml mikstur, oppløsning rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Prometax er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Prometax
3. Hvordan du bruker Prometax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prometax
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prometax er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Prometax er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere. Hos pasienter med Alzheimers demens eller demens på grunn av Parkinsons sykdom dør visse nerveceller i hjernen. Dette fører til lave nivåer av neurotransmitteren acetylcholin (en substans som tillater nerveceller å kommunisere med hverandre). Rivastigmin jobber med å blokkere enzymene som bryter ned acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved å blokkere disse enzymene øker Prometax nivået av acetylcholin i hjernen, og hjelper til med å redusere symptomene på Alzheimers sykdom og demens forbundet med Parkinsons sykdom.

Prometax brukes til behandling av voksne pasienter med mild til moderat Alzheimers demens som er en progressiv hjernesykdom som gradvis rammer hukommelsen, intellektuell evne og oppførsel. Kapslene og miksturen kan også brukes ved behandling av demens hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Prometax

Bruk ikke Prometax

- dersom du er allergisk overfor rivastigmin (virkestoffet i Prometax) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du får en hudreaksjon som sprer seg utover størrelsen på plasteret, hvis det er en mer intens lokal reaksjon (som f.eks. blemmer, økt betennelse i huden, hevelse) eller hvis det ikke blir bedre i løpet av 48 timer etter at du har fjernet depotplaster.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og ikke bruk Prometax.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Prometax:

- dersom du har eller har hatt en hjertetilstand som uregelmessig eller langsom hjerterytme, QTc-forlengelse, QTc-forlengelse i familien, torsade de pointes eller har et lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- dersom du har eller har hatt aktivt magesår.
- dersom du har eller har hatt vannlatingsbesvær.
- dersom du har eller har hatt krampeanfall.
- dersom du har eller har hatt astma eller alvorlig luftveissykdom
- dersom du har eller har hatt nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har eller har hatt nedsatt leverfunksjon.
- dersom du har skjelvinger.
- dersom du har lav kroppsvekt.
- dersom du har reaksjoner i mage-tarmsystemet som sykdomsfølelse (kvalme), brekninger (oppkast) og diare. Ved vedvarende brekninger og diare kan du bli dehydrert (for stort væsketap).

Dersom noe av dette gjelder for deg kan det hende at legen din vil følge deg opp mer nøye mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Prometax, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Prometax i den pediatriske populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

Andre legemidler og Prometax

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Prometax bør ikke gis samtidig med andre legemidler med lignende effekt som Prometax. Prometax kan reagere med antikolinergika (legemidler som brukes til å lindre magekramper eller –spasmer, behandle Parkinsons sykdom eller forhindre reisesyke).

Prometax bør ikke gis samtidig med metoklopramid (et legemiddel brukt til å lindre eller forhindre kvalme og oppkast). Å ta disse to legemidlene sammen kan gi problemer som stivhet i armer og bein og skjelving i hendene.

Dersom du må opereres mens du bruker Prometax, fortell det til legen din før du får bedøvelsesmidler siden Prometax kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som gis under bedøvelse.

Vær oppmerksom dersom Prometax tas sammen med betablokkere (legemidler som atenolol som brukes til å behandle høyt blodtrykk, angina og andre hjertelidelser). Å ta disse legemidlene sammen kan gi problemer som nedsatt hjerterefrekvens (bradykardi) som kan føre til besvimelse eller tap av bevissthet.

Vær oppmerksom dersom Prometax tas sammen med andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen eller hjertets elektriske system (QT-forlengelse).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid må fordelene ved bruk av Prometax vurderes opp mot mulige effekter på ditt ufødte barn. Prometax skal ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig.

Du bør ikke amme under behandling med Prometax.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen din vil fortelle deg om sykdommen din tillater at du trygt kan kjøre bil eller bruke maskiner. Prometax kan gi svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved en doseøkning. Dersom du føler deg svimmel eller søvnig, bør du ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre oppmerksomhetskrevenende oppgaver.

Prometax inneholder natriumbenzoat (E211) og natrium

Et av hjelpestoffene i Prometax mikstur er natriumbenzoat (E211). Benzosyre er mildt irriterende for hud, øyne og slimhinner. Dette legemidlet inneholder 3 mg natriumbenzoat (E211) i hver 3 ml mikstur.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Prometax

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Prometax du skal ha.

- Behandlingen starter vanligvis med en lav dose.
- Legen din vil gradvis øke dosen avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den høyeste dosen som bør gis er 6,0 mg to ganger daglig.

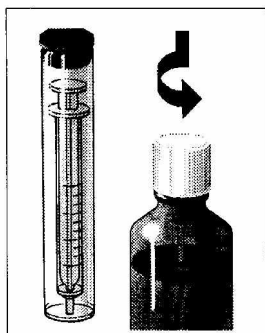
Legen din vil jevnlig vurdere om legemidlet er effektivt for deg. Legen din vil også følge med på vekten din mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Prometax, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

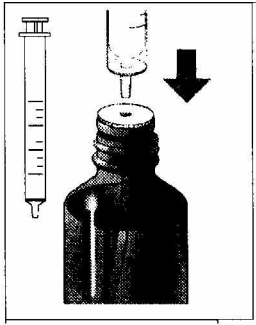
Ta dette legemidlet

- Fortell omsorgspersonen din at du bruker Prometax.
- For å få nytte av legemidlet, må du ta det hver dag.
- Ta Prometax to ganger daglig, om morgenen og om kvelden, sammen med mat.

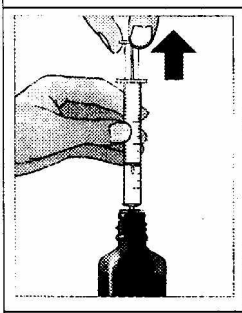
Hvordan du bruker dette legemidlet



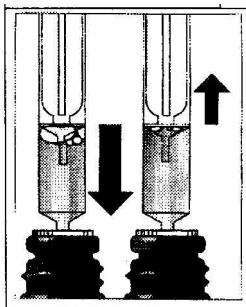
1. Klargjøre flasken og sprøyten
 - Ta sprøyten ut av beskyttelseshylsen.
 - Trykk korken med barnesikring ned og vri rundt for å åpne flasken.



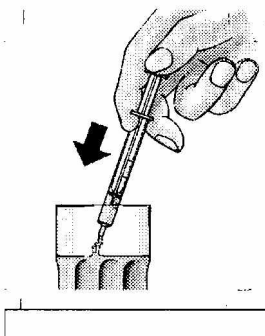
2. Festing av sprøyten til flasken
 - Sett sprøytespissen ned i hullet i den hvite proppen.



3. Fyller sprøyten
 - Trekk stempelet oppover inntil det når riktig merke for dosen som legen din har forskrevet.



4. Fjern bobler
 - Press ned og trekk opp stempelet noen få ganger for å unngå eventuelle store bobler.
 - Noen få ørsmå bobler er uten betydning og vil ikke på noen måte påvirke dosen din.
 - Sjekk at dosen fremdeles er riktig.
 - Fjern deretter sprøyten fra flasken.



5. Ta medisinen din
 - Svelg medisinen din direkte fra sprøyten.
 - Du kan også blande medisinen din med vann i et lite glass. Rør rundt og drikk hele blandingen.



6. Etter bruk av sprøyten
 - Tørk av ytersiden av sprøyten med et rent papir.
 - Legg deretter sprøyten tilbake i beskyttelseshetten sin.
 - Sett den barnesikre korken tilbake på flasken for å lukke den.

Dersom du tar for mye av Prometax

Snakk med legen din hvis du ved et uhell har fått i deg mer Prometax enn du skal. Det kan hende du trenger medisinsk behandling. Enkelte personer som ved et uhell har tatt for mye Prometax har opplevd kvalme, brekninger, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Langsom hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Prometax

Hvis du kommer på at du har glemt å ta dosen din med Prometax, skal du vente og ta den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller når dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis, trolig fordi kroppen din blir vant til legemidlet.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Nedsatt appetitt
- Mageproblemer slik som kvalme eller brekninger, diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Svetting
- Hodepine
- Halsbrann
- Vekttap
- Magesmerte
- Agitasjon
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving eller følelse av forvirring
- Nedsatt appetitt
- Mareritt
- Søvnighet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Depresjon
- Søvnvansker
- Besvimelser eller fallulykker
- Endringer i leverfunksjon

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Brystsmerter
- Utslett, kløe
- Krampeanfall
- Magesår eller sår på tarmen

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Høyt blodtrykk
- Urinveisinfeksjon

- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Problemer med hjerterytmen slik som rask eller langsom hjerterytme
- Blødning i tarmen – vises som blod i avføringen eller i forbindelse med brekninger
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer inkluderer kraftige smerter øverst i magen, ofte med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Kraftige brekninger som kan medføre skader i spiserøret (øsofagus)
- Dehydrering (for stort væsketap)
- Leverforstyrrelser (gul hud, gulfarging av det hvite i øyet, unormal mørk urin eller uforklarlig kvalme, brekninger, tretthet og nedsatt appetitt)
- Aggresjon, følelse av rastløshet
- Uregelmessig hjerterytme
- Pisa-syndrom (en tilstand som innebærer ufrivillig muskelsammentrekning med unormal bøyning av kroppen og hodet til en side)

Pasienter med demens og Parkinsons sykdom

Disse pasientene får noen bivirkninger oftere. De får også noen andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Skjelving
- Fallulykker

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Rastløshet
- Langsom og rask hjerterytme
- Vanskeligheter med å sove
- For mye spytt og dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerte bevegelser
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser og muskelsvakhet
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Depresjon
- Høyt blodtrykk

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Uregelmessig hjerterytme og dårlig kontroll på bevegelser
- Lavt blodtrykk

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Pisa-syndrom (en tilstand som innebærer ufrivillig muskelsammentrekning med unormal bøyning av kroppen og hodet til en side)
- Hudutslett

Andre bivirkninger som er sett med Prometax depotplaster og som kan oppstå med mikstur:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Feber
- Alvorlig forvirring
- Urininkontinens (vansker med å holde igjen urinen tilstrekkelig)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (høyt aktivitetsnivå, rastløshet)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner på applikasjonsstedet, slik som blemmer eller hudinflammasjon

Kontakt legen din dersom du får noen av disse bivirkningene, da du kan ha behov for medisinsk hjelp.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prometax

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 30°C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
- Skal oppbevares stående.
- Prometax mikstur, oppløsning skal anvendes innen 1 måned etter at flasken er åpnet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prometax

- Virkestoff er rivastigminhydrogentartrat. En ml inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende rivastigmin base 2,0 mg.
- Andre innholdsstoffer er natriumbenzoat (E211), sitronsyre, natriumsitrat, kinolingult (E104) og renset vann.

Hvordan Prometax ser ut og innholdet i pakningen

Prometax mikstur leveres som 50 ml eller 120 ml klar, gul oppløsning (2,0 mg/ml base) i en amber glassflaske med kork med barnesikring og føring av skumgummi. Flasken inneholder et rør som sitter fast i en selvregulerende propp. Miksturen er pakket sammen med en oral doseringssprøyte i et plastrør.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

Tilvirker

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Almirall, S.A.

Tél/Tel/Тел./Tlf./Τηλ/Sími/Tel./Tlf/Puh: +34 93 291 30 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster
Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster
Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster
rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Prometax er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Prometax
3. Hvordan du bruker Prometax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prometax
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prometax er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Prometax er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere. Hos pasienter med Alzheimers demens dør visse nerveceller i hjernen. Dette fører til lave nivåer av neurotransmitteren acetylcholin (en substans som tillater nerveceller å kommunisere med hverandre). Rivastigmin jobber med å blokkere enzymene som bryter ned acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved å blokkere disse enzymene øker Prometax nivået av acetylcholin i hjernen, og hjelper til med å redusere symptomene på Alzheimers sykdom.

Prometax brukes ved behandling av voksne pasienter med mild til moderat Alzheimers demens som er en progressiv hjernesykdom som gradvis rammer hukommelsen, intellektuell evne og oppførsel.

2. Hva du må vite før du bruker Prometax

Bruk ikke Prometax

- hvis du er allergisk overfor rivastigmin (virkestoffet i Prometax) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du noen gang har fått en allergisk reaksjon av et legemiddel av lignende type (karbamaterivater).
- hvis du får en hudreaksjon som sprer seg utover størrelsen på plasteret, hvis det er en mer intens lokal reaksjon (som f.eks. blemmer, økt betennelse i huden, hevelse) eller hvis det ikke blir bedre i løpet av 48 timer etter at du har fjernet depotplaster.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og du må ikke bruke Prometax depotplastre.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Prometax:

- dersom du har eller har hatt en hjertetilstand som uregelmessig eller langsam hjerterytme, QTc-forlengelse, QTc-forlengelse i familien, torsade de pointes eller har et lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- dersom du har eller har hatt aktivt magesår.
- dersom du har eller har hatt vannlatingsbesvær.
- dersom du har eller har hatt krampeanfall.
- dersom du har eller har hatt astma eller alvorlig luftveissykdom.
- dersom du har skjelvinger.
- dersom du har lav kroppsvekt.
- dersom du har reaksjoner i mage-tarmsystemet som sykdomsfølelse (kvalme), brekninger (oppkast) og diare. Ved vedvarende brekninger og diare kan du bli dehydrert (for stort væsketap).
- dersom du har nedsatt leverfunksjon.

Dersom noe av dette gjelder deg kan det hende legen din vil følge deg tettere opp mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du brukte et plaster, må du ikke sette på det neste plasteret før du har snakket med legen din.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Prometax i den pediatriske populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

Andre legemidler og Prometax

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Prometax kan reagere med antikolinergika, blant annet legemidler som brukes til å lindre magekramper eller –spasmer (f.eks. dicyklomin), behandle Parkinsons sykdom (f.eks. amantadin) eller forhindre reisesyke (f.eks. difenhydramin, skopolamin eller meklizin).

Prometax depotplaster bør ikke gis samtidig med metoklopramid (et legemiddel brukt til å lindre eller forhindre kvalme og oppkast). Å ta disse to legemidlene sammen kan gi problemer som stivhet i armer og bein og skjelving i hendene.

Dersom du må opereres mens du bruker Prometax depotplastre, må du informere legen din om at du bruker dem, fordi de kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som brukes under bedøvelse.

Vær oppmerksom dersom Prometax depotplaster tas sammen med betablokkere (legemidler som atenolol som brukes til å behandle høyt blodtrykk, angina og andre hjertelidelser). Å ta disse legemidlene sammen kan gi problemer som nedsatt hjerterefrekvens (bradykardi) som kan føre til besvimelse eller tap av bevissthet.

Vær oppmerksom dersom Prometax tas sammen med andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen eller hjertets elektriske system (QT-forlengelse).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid må fordelene ved bruk av Prometax vurderes opp mot mulige effekter på ditt ufødte barn. Prometax skal ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig.

Du må ikke amme mens du bruker Prometax depotplastre.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen din vil fortelle deg om sykdommen din tillater at du trygt kan kjøre bil eller bruke maskiner. Prometax depotplastre kan forårsake besvimelse eller kraftig forvirring. Du må ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre oppmerksomhetskrevenende oppgaver dersom du føler deg svimmel eller forvirret.

3. Hvordan du bruker Prometax

Bruk alltid Prometax depotplastre nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

VIKTIG:

- **Fjern gårsdagens plaster før ETT nytt plaster settes på.**
- **Kun ett plaster hver dag.**
- **Ikke klipp plasteret i biter.**
- **Press plasteret hardt ned med håndflaten i minst 30 sekunder.**

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilket Prometax depotplaster som er best for deg.

- Behandlingen starter vanligvis med Prometax 4,6 mg/24 timer.
- Den anbefalte døgndosen er Prometax 9,5 mg/24 timer. Dersom dosen tolereres godt kan behandlende lege vurdere å øke dosen til 13,3 mg/24 timer.
- Benytt kun ett Prometax depotplaster om gangen og erstatt depotplasteret med et nytt etter 24 timer.

Legen din kan tilpasse dosen i løpet av behandlingen i henhold til dine individuelle behov.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du brukte et plaster, skal du ikke sette på det neste før du har snakket med legen din. Behandlingen med depotplasteret kan fortsette ved samme dose dersom behandlingen ikke avbrytes i mer enn tre dager. Ellers vil legen din starte behandlingen på nytt, med Prometax 4,6 mg/24 timer.

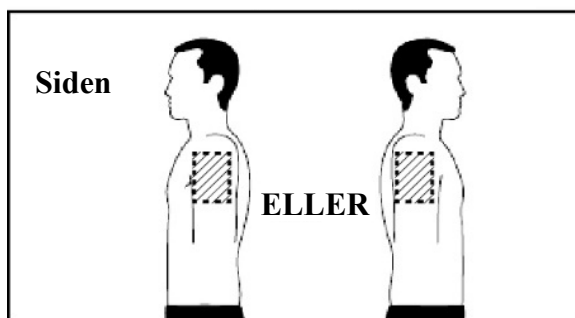
Prometax kan brukes sammen med mat, drikke og alkohol.

Hvor du påfører Prometax depotplastre

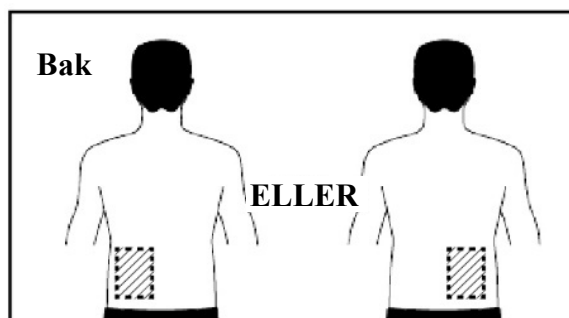
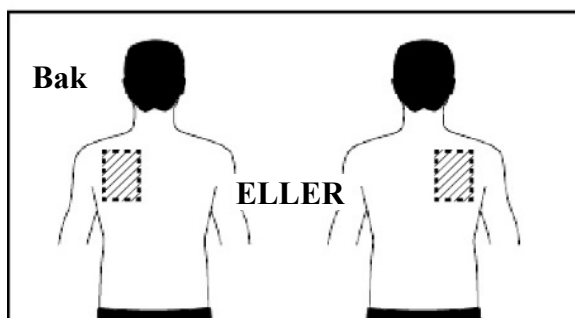
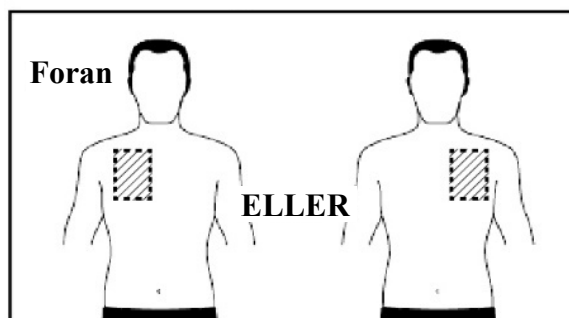
- Før du påfører et plaster må du forsikre deg om at huden din er ren, tørr og hårløs, fri for pudder, olje, fuktighetskrem eller lotion som kan forhindre at plasteret fester seg ordentlig på huden din, uten sår, utslett og/eller irritasjon.
- **Fjern forsiktig brukte plastre før du setter på et nytt.** Dersom du har flere plastre på samtidig kan du få en for høy mengde legemiddel som muligens kan være farlig.
- Fest **kun ETT** plaster daglig på **KUN ETT** av mulige steder, vist i det følgende diagrammet:
 - venstre overarm **eller** høyre overarm
 - venstre øvre brystkasse **eller** høyre øvre brystkasse (**unngå brystene**)
 - venstre øvre rygg **eller** høyre øvre rygg
 - venstre nedre rygg **eller** høyre nedre rygg

Hver 24. time skal det forrige plasteret tas av før ETT nytt settes på KUN ETT av de følgende mulige stedene:
--

Venstre eller høyre overarm



Venstre eller høyre side av brystet



Venstre eller høyre øvre del av ryggen

Venstre eller høyre nedre del av ryggen

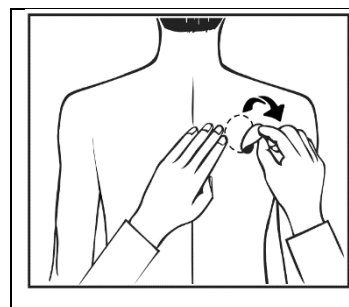
Når du bytter plasteret må du fjerne gårsdagens plaster, før du påfører det nye plasteret på et nytt sted på huden hver gang (for eksempel på høyre side av kroppen en dag, og på venstre side den neste dagen, på øvre del av kroppen en dag og på nedre del den neste dagen). Du må ikke påføre et nytt plaster på det samme hudområdet før det har gått 14 dager.

Hvordan du påfører Prometax depotplastre

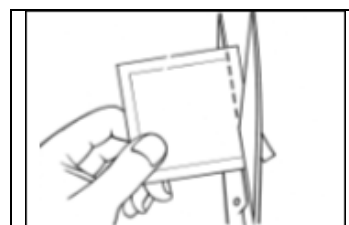
Prometax plastre er tynne, gjennomsiktig plastre av plast som festes på huden. Hvert plaster er forseglet i en pose som beskytter det til du skal sette det på. Du må ikke åpne posen eller ta ut et plaster før du skal sette det på.

Fjern forsiktig plasteret før du tar på et nytt.

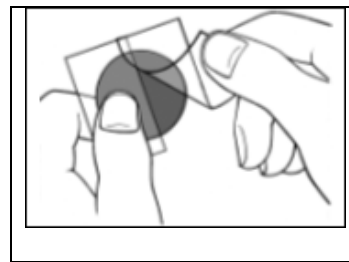
For pasienter som starter behandlingen for første gang og for pasienter som starter behandling med Prometax på nytt etter behandlingsavbrudd, vennligst begynn med neste bilde.



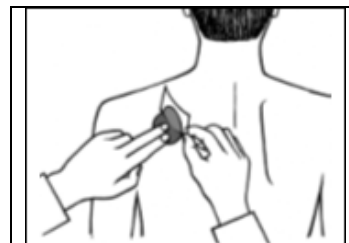
- Hvert plaster er forseglet i en separat, beskyttende pose. Du skal kun åpne posen når du er klar til å påføre plasteret. Klipp opp posen langs den stiplede linjen med en saks og ta plasteret ut av posen.



- Den klebrige siden av plasteret er dekket av et beskyttende lag.
Riv av den ene siden av det beskyttende laget, og rør ikke den klebrige delen av plasteret med fingrene.



- Fest den klebrige siden av plasteret på øvre eller nedre del av ryggen, overarmen eller brystkassen, og riv deretter av den andre siden av det beskyttende laget.



- Trykk deretter plasteret godt på plass i minst 30 sekunder ved bruk av håndflaten for å forsikre deg om at kantene er godt festet.



Dersom det er til hjelp kan du for eksempel skrive ukedag på plasteret med en tynn kulepenn.

Plasteret skal brukes kontinuerlig til det er på tide å erstatte det med et nytt. Det kan hende du ønsker å eksperimentere med ulike steder når du setter på et nytt plaster, for å finne de områdene som passer best for deg og hvor ikke trange klær vil gni av plasteret.

Hvordan du fjerner Prometax depotplastre

Dra forsiktig i en kant av plasteret for å fjerne det sakte fra huden. Dersom limrester sitter igjen på huden, skyll hudområdet forsiktig med varmt vann og mild såpe eller bruk babyolje til å fjerne dem. Alkohol eller andre flytende oppløsninger (neglelakkfjerner eller andre løsemidler) bør ikke brukes.

Du bør vaske hendene med såpe og vann etter fjerning av plasteret. Ved kontakt med øynene eller dersom øynene blir røde etter håndtering av plasteret, rens umiddelbart med rikelig vann og søk medisinske råd dersom symptomene ikke opphører.

Kan du bruke Prometax depotplastre mens du bader, svømmer eller soler deg?

- Bading, svømming eller dusjing skal ikke påvirke plasteret. Sørg for at plasteret ikke løsner under disse aktivitetene.
- Plasteret må ikke utsettes for eksterne varmekilder (for eksempel overdrevet soling, badstu, solarium) over lengre tid.

Hva gjør du dersom et plaster faller av?

Dersom et plaster faller av påfører du et nytt plaster resten av dagen, og erstatter det deretter til samme tid som vanlig den påfølgende dagen.

Når og hvor lenge skal Prometax depotplastre brukes?

- For å ha nytte av behandlingen må du påføre et nytt plaster hver dag, fortrinnsvis til samme tid.
- Benytt kun ett Prometax depotplaster om gangen og erstatt depotplasteret med et nytt etter 24 timer.

Dersom du tar for mye av Prometax

Dersom du ved et uhell påfører mer enn ett plaster må du fjerne plastrene fra huden din, og deretter informere legen din om at du ved et uhell har påført mer enn ett plaster. Du kan trenge medisinsk

oppfølging. Noen mennesker som har tatt for mye Prometax har opplevd kvalme, oppkast, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Sakte hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Prometax

Dersom du finner ut at du har glemt å sette på et plaster, må du sette på et nytt umiddelbart. Du kan påføre det neste plasteret til samme tid neste dag. Du skal ikke sette på to plastre som erstatning for et glemt plaster.

Dersom du avbryter behandling med Prometax

Informér lege eller apotek dersom du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Prometax depotplastre forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller når dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis, trolig fordi kroppen din blir vant til legemidlet.

Ta av depotplasteret og fortell det til legen umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger som kan være alvorlige:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Tap av appetitt
- Følelse av svimmelhet
- Agitasjon
- Urininkontinens (vansker med å holde igjen urinen tilstrekkelig)
- Urinveisinfeksjon
- Angst
- Depresjon
- Forvirring
- Hodepine
- Besvimelse
- Mageproblemer slik som kvalme eller brekninger, diaré
- Halsbrann
- Magesmerter
- Utslett
- Allergiske reaksjoner på applikasjonsstedet, slik som blemmer eller hudinflammasjon
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Vekttap
- Feber

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Problemer med hjerterytmen slik som langsom hjerterytme
- Magesår
- Dehydrering (for stort væsketap)
- Hyperaktivitet (høyt aktivitetsnivå, rastløshet)
- Aggresjon

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Fall

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Stive armer eller ben og skjelvende hender

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Forverring av symptomer på Parkinsons sykdom – slik som skjelving, stivhet og subbing
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer inkluderer kraftige smerter øverst i magen, ofte med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Rask eller uregelmessig hjerterytme
- Høyt blodtrykk
- Krampeanfall
- Leverforstyrrelser (gul hud, gulfarging av det hvite i øyet, unormal mørk urin eller uforklarlig kvalme, brekninger, tretthet og nedsatt appetitt)
- Endringer i tester som viser hvor godt leveren din fungerer
- Følelse av rastløshet
- Mareritt
- Pisa-syndrom (en tilstand som innebærer ufrivillig muskelsammentrekning med unormal bøyning av kroppen og hodet til en side)
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Skjelving
- Søvnighet
- Utslett, kløe
- Hudrødhet
- Blemmer

Fjern plasteret og informer legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene over.

Andre bivirkninger som er sett med Prometax kapsler eller mikstur og som kan oppstå med depotplasteret er:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- For mye spytt
- Følelse av rastløshet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving
- Økt svetting

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Ujevn hjerterefrekvens (f.eks. hurtig hjerterefrekvens)
- Søvnvansker
- Fallulykker

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Krampeanfall
- Sår i tarmen
- Brystmerter - sannsynligvis forårsaket av hjertekrampe

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Høyt blodtrykk
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer kan være kraftige smerter øverst i magen, ofte kombinert med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Blødninger i tarm – vises ved blodig avføring eller oppkast
- Se ting som egentlig ikke er der (hallusinasjoner)
- Noen mennesker har fått kraftige brekninger som har gitt skader i spiserøret (øsofagus).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prometax

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og posen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 25°C.
- Oppbevar depotplasteret i posen til du skal bruke det.
- Bruk ikke plastre som er ødelagte eller har synlige tegn på forringelse.
- Etter at et plaster er fjernet bretter du det én gang med den klebrige siden inn og presser plasteret sammen. Legg det brukte plasteret tilbake i den opprinnelige posen og kast det slik at ikke barn kan få tak i det. Du må ikke røre øynene med fingrene. Vask hendene med såpe og vann etter at du har fjernet plasteret. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prometax

- Virkestoff er rivastigmin.
 - Prometax 4,6 mg/24 timer depotplastre: Hvert plaster frigir 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 5 cm² og inneholder 9 mg rivastigmin.
 - Prometax 9,5 mg/24 timer depotplastre: Hvert plaster frigir 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 10 cm² og inneholder 18 mg rivastigmin.
 - Prometax 13,3 mg/24 timer depotplastre: Hvert plaster frigir 13,3 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 15 cm² og inneholder 27 mg rivastigmin.
- Andre innholdsstoffer er: polyetylentereftalatfilm, lakkert, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolje, dimetikon, polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

Hvordan Prometax ser ut og innholdet i pakningen

Hvert depotplaster er et tynt plaster som består av tre lag. Ytterlaget er beige og merket med en av følgende:

- "Prometax", "4.6 mg/24 h" og "AMCX",
- "Prometax", "9.5 mg/24 h" og "BHDI",
- "Prometax", "13.3 mg/24 h" og "CNFU".

Ett depotplaster er forseglet i en pose. Plastrene er tilgjengelige i pakninger med 7 eller 30 poser og i multipakninger med 60 eller 90 poser. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

Tilvirker

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Almirall, S.A.

Tél/Tel/Тел./Tlf./Τηλ/Sími/Tel./Tlf/Puh: +34 93 291 30 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.