

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert depotplaster frigir 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 4,15 cm<sup>2</sup> inneholder 7,17 mg rivastigmin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

Rektangulære plaster, omtrent 2,5 cm x 1,8 cm med avrundede hjørner. Hvert plaster består av en kombinasjon av en avtakbar, transparent, delt foring, et funksjonelt lag som inneholder en matrise med legemiddel i klebestoffet, og en beskyttende bakside. Baksiden er transparent til gjennomskinnelig, merket med "R5" i et gjentatt mønster.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlighetsgrad.

### 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
Rivastigmin 4,6 mg/24 timer	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 timer	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 timer*	13,3 mg

\*Markedsføringstillatelse for Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3mg/24 timer depotplaster er foreløpig ikke tilgjengelig. Denne styrken kan være tilgjengelig gjennom andre innehavere av markedsføringstillatelse.

#### 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 den økes til 9,5 mg/24 timer, som er den anbefalte daglige effektive dosen. Denne dosen bør opprettholdes så lenge pasienten fortsetter å få terapeutisk effekt.

### Opptrapping av dose

9,5 mg/24 timer er anbefalt daglig effektiv dose, som bør benyttes så lenge pasienten fortsetter å få 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 med 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 nytten 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 rivastigmin kapsler eller mikstur kan bytte til Rivastigmin 3M Health Care Ltd. plastre 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

- **Pediatrik populasjon:** Det er ikke relevant å bruke Rivastigmin 3M Health Care Ltd. i den pediatrike 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:** Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene, observert ved orale formuleringer, bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon kan få flere bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert (se pkt. 4.4 og 5.2).
- **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene, observert ved orale formuleringer, bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 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**

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivater eller overfor ett eller flere 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 blir avbrutt i mer enn tre dager, bør den gjenopptas med 4,6 mg/24 timer.

#### Feilbruk av legemidlet og feildosering som fører til overdose

Feilbruk av legemidlet og feildosering med rivastigmin 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre.

#### Andre bivirkninger

Forsiktighet må utvises ved forskrivning av Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 krampeanfoll 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 spres 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 overfølsomme 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 utpregede hypersensitivitetsreaksjoner i huden 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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, skylle 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 (se pkt. 4.2 og 5.2). Vurder bruk av 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimal** dose hos disse pasientene.
- Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Vurder bruk av 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimal** dose hos disse pasientene.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført med Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Fordi den er en kolinesterasehemmer, kan rivastigmin forsterke effekten av muskelrelaxerende preparater av suksinylkolin-typen 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, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge preparaters aktivitet.

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, betablokkere, 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

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 observert effekt på fertilitet eller fosterutvikling hos rotter og kaniner, unntatt ved maternotoksiske doser.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil og 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 behandelende 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 rivastigmin 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 854 pasienter med Alzheimers demens behandlet i randomiserte, dobbelt-blinde, placebo- og aktivkontrollerte kliniske studier med rivastigmin depotplastre over en periode på 24–48 uker og fra data etter markedsføring.

Tabell 1

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

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Når det ble gitt høyere doser enn 13,3 mg/24 timer i de 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 rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplastre enn med placebo.

Følgende bivirkninger har kun blitt observert med rivastigmin kapsler og mikstur, og ikke i kliniske studier med rivastigmin depotplastre: somnolens, sykdomsfølelse, tremor, 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 en 24-ukers dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie ble hudreaksjoner målt på hvert besøk ved hjelp av en hudirritasjonsskala som rangerte grad av erytem, ødem, avskalling, sprekker, kløe og smerte/stikkende/brennende følelse på administrasjonsstedet. De vanligste symptomene var erytem som forsvant i løpet av 24 timer hos de fleste pasientene. I den 24-ukers dobbeltblinde studien var de vanligste bivirkningene (hudirritasjonsskala) med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre svært svak (21,8%), mild (12,5%) eller moderat (6,5%) erytem eller svært svak (11,9%), mild (7,3%) eller moderat (5,0%) kløe. De vanligste alvorlige bivirkningene med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre var kløe (1,7%) og erytem (1,1%). De fleste hudreaksjonene var begrenset til administrasjonsstedet, og medførte seponering hos kun 2,4% av pasientene i gruppen som fikk 9,5 mg/24 timer depotplastre.

I en 48-ukers aktivkontrollert klinisk studie ble tilfeller av hudirritasjon fanget opp når pasient eller omsorgspersoner rapporterte bivirkninger. Den vanligst rapporterte hendelsen av hudirritasjon under de første 24 ukene av den dobbeltblinde perioden med henholdsvis rivastigmin 13,3 mg/24 timer og rivastigmin 9,5 mg/24 timer var erytem på applikasjonsstedet (5,7% versus 4,5%) og kløe på applikasjonsstedet (3,6% versus 2,8%). Prosentene sank for både behandlingsgruppene med rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplastre og rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre over tid (>24 uker): henholdsvis erytem på applikasjonsstedet (0,8% versus 1,5%) og kløe på applikasjonsstedet (0,4% versus 1,2%). Kløe på applikasjonsstedet medførte seponering hos 1,1% av pasientene i hver av behandlingsgruppene under den 48-ukers dobbeltblinde behandlingsfasen. Reaksjoner på applikasjonsstedet var for det meste mild til moderat i alvorlighetsgrad og ble vurdert som alvorlig hos mindre enn 2% av pasientene.

Det kan ikke gjøres en direkte sammeligning av antall hudirritasjonshendelser rapportert i hver av disse studiene på grunn av forskjellen i metodene for innhenting av data som ble brukt.

### 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. I de tilfeller symptomer har forekommet, omfattet disse kvalme, oppkast og diaré, hypertensjon eller hallusinasjoner. På grunn av den kjente vagotoniske effekten av kolinesterasehemmere på hjerterytmen, kan bradykardi og/eller synkope inntreffe. I ett tilfelle var inntaket 46 mg oral rivastigmin, men med tradisjonell behandling restituerte pasienten helt i løpet av 24 timer. Overdosering med rivastigmin depotplaster på grunn av feilbruk/doseringsfeil (påsetting av flere plastre samtidig) har blitt rapportert etter markedsføring. Typiske symptomer som har blitt rapportert blant disse tilfellene er tilsvarende de som sees ved overdosering av orale formuleringer av rivastigmin.

### Behandling

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 3,4 timer og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at alle Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre fjernes umiddelbart, og ingen nye depotplaster 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 kolinerge neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge nevroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinerge medierte 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 acetylkolinesterase (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 rivastigmin depotplastre hos pasienter med Alzheimers demens er vist i en 24-ukers dobbeltblind, 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**

	<b>Rivastigmin depoplastre 9,5 mg/24 timer N = 251</b>	<b>Rivastigmin kapsler 12 mg/dag N = 256</b>	<b>Placebo N = 282</b>
<b>ITT-LOCF-populasjonen</b>			
<b>ADAS-Cog</b>	(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 p-verdi versus placebo	-0,6 ± 6,4 0,005* <sup>1</sup>	-0,6 ± 6,2 0,003* <sup>1</sup>	1,0 ± 6,8
<b>ADCS-CGIC</b>	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Gjennomsnittlig score ± SD p-verdi versus placebo	3,9 ± 1,20 0,010* <sup>2</sup>	3,9 ± 1,25 0,009* <sup>2</sup>	4,2 ± 1,26
<b>ADCS-ADL</b>	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Gjennomsnittlig baseline ± SD Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD p-verdi versus placebo	50,1 ± 16,3 -0,1 ± 9,1 0,013* <sup>1</sup>	49,3 ± 15,8 -0,5 ± 9,5 0,039* <sup>1</sup>	49,2 ± 16,0 -2,3 ± 9,4

\* p≤0,05 versus placebo

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Basert på CMH-test (van Elteren-test) med blokkinnstilling 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 (%)		
	Rivastigmin depotplastre 9,5 mg/24 timer N = 251	Rivastigmin kapsler 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
<b>ITT-LOCF-populasjonen</b>			
<b>Minst 4 poeng forbedring på ADAS-Cog uten forverring av ADCS-CGIC og ADCS-ADL</b>	17,4	19,0	10,5
p-verdi versus placebo	0,037*	0,004*	

\*p<0,05 versus placebo

Som antydning med compartment-modellering gir rivastigmin 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 initiell 24-48-ukers åpen behandlingsfase med vedlikeholdsdose med 9,5 mg/24 timer depotplaster. Funksjonsnedgang ble vurdert av klinisk etterforsker og kognitiv nedgang ble definert som en reduksjon på ≥2 poeng av MMSE-score fra forrige besøk eller en reduksjon på ≥3 poeng fra baseline. Effekt ble fastslått ved bruk av ADAS-C og (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 forsyrging,

tilberedning av måltider, handling, evne til å orientere seg i omgivelsene og selvstendighet. Resultatene for 48-ukers-studien fra de to evalueringsverktøyene er oppsummert i tabell 4.

**Tabell 4**

Populasjon/Besøk		Rivastigmin 13,3 mg/24 timer N = 265		Rivastigmin 9,5 mg/24 timer N = 271		Rivastigmin 13,3 mg/24 timer		Rivastigm 9,5 mg/24 timer	
		n	Gjennomsnitt	n	Gjennomsnitt	DLS M	95 % KI	p-verdi	
<b>ADAS-Cog</b>									
<b>LOCF</b>	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	
<b>ADCS-IADL</b>									
<b>LOCF</b>	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 rivastigmin 15 cm<sup>2</sup> sammenlignet med rivastigmin 10 cm<sup>2</sup>.

ADCS-IADL score: En positiv forskjell i DLSM indikerer en større forbedring med rivastigmin 15 cm<sup>2</sup> as compared to rivastigmin 10 cm<sup>2</sup>.

N er antall pasienter med en vurdering ved baseline (siste evaluering i den initiale 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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Rivastigmin absorberes langsomt fra rivastigmin depotplastre. Etter første dose observeres målbar konsentrasjon etter en forsinkelsesperiode på 0,5-1 time. C<sub>maks</sub> 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 tilnærmet null mellom dosene. Eksponeringen for rivastigmin (C<sub>maks</sub> og AUC) økte overproposjonalt 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<sub>maks</sub>-C<sub>min</sub>)/C<sub>gj.snitt</sub>) var 0,58 for Rivastigmin 4,6 mg/24 timer depotplastre,

0,77 for Rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre og 0,72 for Rivastigmin 13,3 mg/24 timer 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 optitrering (se pkt. 4.4).

Eksponeringen ( $AUC_{\infty}$ ) 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 plasma proteiner (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 uttak 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 kolinesterase-mediert hydrolyse til metabolitten NAP226-90. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (<10%). *In vitro*- og 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. Dette samsvarer med den ikke-lineære, overproporsjonale farmakokinetikken til rivastigmin på grunn av metning av elimineringen.

Ratio mellom  $AUC_{\infty}$  til metabolitten og opprinnelig substans var ca. 0,7 etter 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.

#### Eliminering

Spormengder av uendret rivastigmin gjenfinnes i urin; renal utskillelse av metabolitter er hovedelimineringssveien 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.

#### Eldre pasienter

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

#### Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt gjennomført studier med rivastigmin 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.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt gjennomført studier med rivastigmin depotplastre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.  $C_{maks}$  og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos Alzheimer-pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i  $C_{maks}$  og AUC for rivastigmin hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

### **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.

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 teratogent potensiale av rivastigmin. Spesifikke dermale studier hos drektige dyr har ikke blitt gjennomført.

Rivastigmin depotplastre var ikke fototoksiske. I enkelte andre studier på dermal toksisitet ble det observert en mild irriterende effekt på huden til laboratoriedyr, inkl. kontrollene. Dette kan bety at rivastigmin depotplastre potensielt kan indusere mild erytem hos pasienter. Rivastigmin forårsaket rødhet og hevelse i konjunktiva, opasiteter i cornea og miose som varte i 7 dager når det ble påført kaninøyne i primære øyeirritasjonsstudier. Pasienten/omsorgspersonen skal derfor unngå kontakt med øynene etter håndtering av plasteret (se pkt. 4.4).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Bakside:

- Polyester og etylvinylacetat

Matrise med legemiddel i klebestoffet (DIA):

- Akrylatkopolymer klebestoff

- Isopropylmyristat

Beskyttende lag:

- Polyester

## **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**

Oppevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Varmeforseglede poser av papir/aluminium/akrylnitril-metakrylat-kopolymeraminat.

Én pose inneholder ett depotplaster.

Tilgjengelig i pakninger med 7, 30, 60 og 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**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/911/001

EU/1/14/911/002

EU/1/14/911/003

EU/1/14/911/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## 10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert depotplaster frigir 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 8,3 cm<sup>2</sup> inneholder 14,33 mg rivastigmin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

Rektangulære plaster, omtrent 3,5 cm x 2,6 cm med avrundede hjørner. Hvert plaster består av en kombinasjon av en avtakbar, transparent, delt foring, et funksjonelt lag som inneholder en matrise med legemiddel i klebestoffet, og en beskyttende bakside. Baksiden er transparent til gjennomskinnelig, merket med "R10" i et gjentatt mønster.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlighetsgrad.

### 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
Rivastigmin 4,6 mg/24 timer	4,6 mg
Rivastigmin 9,5 mg/24 timer	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 timer*	13,3 mg

\*Markedsføringstillatelse for Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3mg/24 timer depotplaster er foreløpig ikke tilgjengelig. Denne styrke kan være tilgjengelig gjennom andre innehavere av markedsføringstillatelse.

#### 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 den økes til 9,5 mg/24 timer, som er den anbefalte daglige effektive dosen. Denne dosen bør opprettholdes så lenge pasienten fortsetter å få terapeutisk effekt.



### Opptrapping av dose

9,5 mg/24 timer er anbefalt daglig effektiv dose, som bør benyttes så lenge pasienten fortsetter å få 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 med 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 nytten 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 rivastigmin kapsler eller mikstur kan bytte til Rivastigmin 3M Health Care Ltd. plastre 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

- **Pediatrik populasjon:** Det er ikke relevant å bruke Rivastigmin 3M Health Care Ltd. i den pediatrike 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:** Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene, observert ved orale formuleringer, bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon kan få flere bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert (se pkt. 4.4 og 5.2).
- **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene, observert ved orale formuleringer, bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 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**

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivater eller overfor ett eller flere 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 blir avbrutt i mer enn tre dager, bør den gjenopptas med 4,6 mg/24 timer.

#### Feilbruk av legemidlet og feildosering som fører til overdose

Feilbruk av legemidlet og feildosering med rivastigmin 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 rivastigmin depotplaster (se pkt. 4.2).

#### Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, oppkast og diaré er doserelaterte, og kan oppstå ved behandlingssstart 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre.

#### Andre bivirkninger

Forsiktighet må utvises ved forskrivning av Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre:

- til pasienter med "sick sinusyndrom" 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 krampeanfoll 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 spres 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 overfølsomme 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 utpregede hypersensitivitetsreaksjoner i huden 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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, skylle 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 (se pkt. 4.2 og 5.2). Vurder bruk av 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimal** dose hos disse pasientene.
- Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Vurder bruk av 4,6 mg/24 timer depotplaster både som start og **maksimal** dose hos disse pasientene.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført med Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre.

Fordi den er en kolinesterasehemmer, kan rivastigmin forsterke effekten av muskelrelakserende preparater av succinylkolin-type 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, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge preparaters aktivitet.

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, betablokkere, 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

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 observert effekt på fertilitet eller fosterutvikling hos rotter og kaniner, unntatt ved maternotoksiske doser.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil og 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 behandelende 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 rivastigmin 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 854 pasienter med Alzheimers demens behandlet i randomiserte, dobbelt-blinde, placebo- og aktivkontrollerte kliniske studier med rivastigmin depotplastre over en periode på 24-48 uker og fra data etter markedsføring.

Tabell 1

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

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Når det ble gitt høyere doser enn 13,3 mg/24 timer i de 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 rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplastre enn med placebo.

Følgende bivirkninger har kun blitt observert med rivastigmin kapsler og mikstur, og ikke i kliniske studier med rivastigmin depotplastre: somnolens, sykdomsfølelse, tremor, 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 en 24-ukers dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie ble hudreaksjoner målt på hvert besøk ved hjelp av en hudirritasjonsskala som rangerte grad av erytem, ødem, avskalling, sprekker, kløe og smerte/stikkende/brennende følelse på administrasjonsstedet. De vanligste symptomene var erytem som forsvant i løpet av 24 timer hos de fleste pasientene. I den 24-ukers dobbelt-blind studien var de vanligste bivirkningene (hudirritasjonsskala) med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre svært svak (21,8%), mild (12,5%) eller moderat (6,5%) erytem eller svært svak (11,9%), mild (7,3%) eller moderat (5,0%) kløe. De vanligste alvorlige bivirkningene med rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre var kløe (1,7%) og erytem (1,1%). De fleste hudreaksjonene var begrenset til administrasjonsstedet, og medførte seponering hos kun 2,4% av pasientene i gruppen som fikk rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre.

I en 48-ukers aktivkontrollert klinisk studie ble tilfeller av hudirritasjon fanget opp når pasient eller omsorgspersoner rapporterte bivirkninger. Den vanligst rapporterte hendelsen av hudirritasjon under de første 24 ukene av den dobbeltblinde perioden med henholdsvis rivastigmin 13,3 mg/24 timer og rivastigmin 9,5 mg/24 timer var erytem på applikasjonsstedet (5,7% versus 4,5%) og kløe på applikasjonsstedet (3,6% versus 2,8%). Prosentene sank for både behandlingsgruppene med rivastigmin 13,3 mg/24 timer depotplastre og rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre over tid (>24 uker): henholdsvis erytem på applikasjonsstedet (0,8% versus 1,5%) og kløe på applikasjonsstedet (0,4% versus 1,2%). Kløe på applikasjonsstedet medførte seponering hos 1,1% av pasientene i hver av behandlingsgruppene under den 48-ukers dobbeltblinde behandlingsfasen. Reaksjoner på applikasjonsstedet var for det meste mild til moderat i alvorlighetsgrad og ble vurdert som alvorlig hos mindre enn 2% av pasientene.

Det kan ikke gjøres en direkte sammeligning av antall hudirritasjonshendelser rapportert i hver av disse studiene på grunn av forskjellen i metodene for innhenting av data som ble brukt.

### 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. I de tilfeller symptomer har forekommet omfattet disse kvalme, oppkast og diaré, hypertensjon eller hallusinasjoner. På grunn av den kjente vagotoniske effekten av kolinesterasehemmere på hjerterytmen, kan bradykardi og/eller synkope inntreffe. I ett tilfelle var inntaket 46 mg oral rivastigmin, men med tradisjonell behandling restituerte pasienten helt i løpet av 24 timer. Overdosering med rivastigmin depotplaster på grunn av feilbruk/doseringsfeil (påsetting av flere plastre samtidig) har blitt rapportert etter markedsføring. Typiske symptomer som har blitt rapportert blant disse tilfellene er tilsvarende de som sees ved overdosering av orale formuleringer av rivastigmin.

### Behandling

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 3,4 timer og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at alle rivastigmin 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 kolinerge neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge nevroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinerge medierte 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 acetylkolinesterase (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 rivastigmin depotplastre hos pasienter med Alzheimers demens er vist i en 24-ukers dobbeltblind, 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**

	<b>Rivastigmin depoplastre 9,5 mg/24 timer N = 251</b>	<b>Rivastigmin kapsler 12 mg/dag N = 256</b>	<b>Placebo N = 282</b>
<b>ITT-LOCF-populasjonen</b>			
<b>ADAS-Cog</b>	(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* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>			
	(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* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Gjennomsnittlig baseline ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-verdi versus placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p≤0,05 versus placebo

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Basert på CMH-test (van Elteren-test) med blokkinnstilling 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 (%)		
	Rivastigmin depotplastre 9,5 mg/24 timer N = 251	Rivastigmin kapsler 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
<b>ITT-LOCF-populasjonen</b>			
<b>Minst 4 poeng forbedring på ADAS-Cog uten forverring av ADCS-CGIC og ADCS-ADL</b>	17,4	19,0	10,5
p-verdi versus placebo	0,037*	0,004*	

\*p<0,05 versus placebo

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

#### 48-ukers 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 initiell 24-48-ukers åpen behandlingsfase med vedlikeholdsdose med 9,5 mg/24 timer depotplaster. Funksjonsnedgang ble vurdert av klinisk etterforsker og kognitiv nedgang ble definert som en reduksjon på >2 poeng av MMSE-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 forsyrging,



tilberedning av måltider, handling, evne til å orientere seg i omgivelsene og, selvstendighet. Resultatene for 48-ukers-studien fra de to evalueringsverktøyene er oppsummert i tabell 4.

**Tabell 4**

Populasjon/Besøk		Rivastigmin 13,3 mg/24 timer N = 265		Rivastigmin 9,5 mg/24 timer N = 271		Rivastigmin 13,3 mg/24 timer		Rivastigmin 9,5 mg/24 timer	
		n	Gjennomsnitt	n	Gjennomsnitt	DLS M	95 % KI	p-verdi	
<b>ADAS-Cog</b>									
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	
<b>ADCS-IADL</b>									
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 rivastigmin 15 cm<sup>2</sup> sammenlignet med rivastigmin 10 cm<sup>2</sup>.

ADCS-IADL score: En positiv forskjell i DLSM indikerer en større forbedring med rivastigmin 15 cm<sup>2</sup> as compared to rivastigmin 10 cm<sup>2</sup>.

N er antall pasienter med en vurdering ved baseline (siste evaluering i den initiale 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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Rivastigmin absorberes langsomt fra rivastigmin depotplastre. Etter første dose observeres målbar konsentrasjon etter en forsinkelsesperiode på 0,5-1 time. C<sub>maks</sub> 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 tilnærmet null mellom dosene. Eksponeringen for rivastigmin (C<sub>maks</sub> og AUC) økte overproposjonalt 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<sub>maks</sub>-C<sub>min</sub>)/C<sub>gj.snitt</sub>) var 0,58 for rivastigmin 4,6 mg/24 timer depotplastre,

0,77 for rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre og 0,72 for rivastigmin 13,3 mg/24 timer 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 optitrering (se pkt. 4.4).

Eksponeringen ( $AUC_{\infty}$ ) 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 plasma proteiner (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 uttak 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 kolinesterase-mediert hydrolyse til metabolitten NAP226-90. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (<10%). *In vitro*- og 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. Dette samsvarer med den ikke-lineære, overproporsjonale farmakokinetikken til rivastigmin på grunn av metning av elimineringen.

Ratio mellom  $AUC_{\infty}$  til metabolitten og opprinnelig substans var ca. 0,7 etter 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.

### Eliminering

Spormengder av uendret rivastigmin gjenfinnes i urin; renal utskillelse av metabolitter er hovedelimineringssveien 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.

#### Eldre pasienter

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

#### Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt gjennomført studier med rivastigmin 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.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt gjennomført studier med rivastigmin depotplastre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.  $C_{maks}$  og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos Alzheimer-pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i  $C_{maks}$  og AUC for rivastigmin hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

### **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.

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 teratogent potensiale av rivastigmin. Spesifikke dermale studier hos drektige dyr har ikke blitt gjennomført.

Rivastigmin depotplastre var ikke fototoksiske. I enkelte andre studier på dermal toksisitet ble det observert en mild irriterende effekt på huden til laboratoriedyr, inkl. kontrollene. Dette kan bety at rivastigmin depotplastre potensielt kan indusere mild erytem hos pasienter. Rivastigmin forårsaket rødhet og hevelse i konjunktiva, opasiteter i cornea og miose som varte i 7 dager når det ble påført kaninøyne i primære øyeirritasjonsstudier. Pasienten/omsorgspersonen skal derfor unngå kontakt med øynene etter håndtering av plasteret (se pkt. 4.4).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Bakside:

- Polyester og etylvinylacetat

Matrise med legemiddel i klebestoffet:

- Akrylatkopolymer klebestoff

- Isopropylmyristat

Beskyttende lag:  
- Polyester

## **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 i originalpakningen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Varmeforseglede poser av papir/aluminium/akrylnitril-metakrylat-kopolyme r, miniat.  
Én pose inneholder ett depotplaster.

Tilgjengelig i pakninger med 7, 30, 60 og 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**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## 10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## VEDLEGG II

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Enestia  
Klöknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel  
Belgia

## 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

Ved tidspunkt for utstedelse av markedsføringstillatelsen er det ikke nødvendig å sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal imidlertid sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet hvis det blir inkludert i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert 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 legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal 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 (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### • Andre risikominimeringsaktiviteter

MT-innehaveren skal forsikre seg om, etter diskusjon og enighet med det nasjonale legemiddelkontoret i hvert medlemsland hvor RIVASTIGMIN 3M HEALTH CARE LTD. er markedsført, at ved lansering og etter lansering av depotplasteret skal alle leger som forventes å forskrive RIVASTIGMIN 3M HEALTH CARE LTD. ha mottatt 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.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 depotplaster på 4,15 cm<sup>2</sup> inneholder 7,17 mg rivastigmin og frigir 4,6 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også polyester, etylvinylacetat, akrylat-kopolymer klebestoff og isopropylmyristat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 depotplastre  
30 depotplastre  
60 depotplastre  
90 depotplastre

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(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**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**POSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VERT, 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 DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 depotplaster på 8,3 cm<sup>2</sup> inneholder 14,33 mg rivastigmin og frigir 9,5 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også polyester, etylvinylacetat, akrylatkopolymer klebestoff og isopropylmyristat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 depotplastre  
30 depotplastre  
60 depotplastre  
90 depotplastre

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(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**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**POSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VERT, 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**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

**Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
3. Hvordan du bruker Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivastigmin 3M Health Care Ltd.
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Rivastigmin 3M Health Care Ltd. er og hva det brukes mot**

Virkestoffet i Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 acetylkolin (en substans som tillater nerveceller å kommunisere med hverandre). Rivastigmin jobber med å blokkere enzymene som bryter ned acetylkolin: acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase. Ved å blokkere disse enzymene øker Rivastigmin 3M Health Care Ltd. nivået av acetylkolin i hjernen, og hjelper til med å redusere symptomene på Alzheimers sykdom.

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd.**

**Bruk ikke Rivastigmin 3M Health Care Ltd.**

- hvis du er allergisk overfor rivastigmin 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 depotplasteret.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og du må ikke bruke Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Rivastigmin 3M Health Care Ltd. :

- dersom du har eller har hatt uregelmessig hjerterytme.
- dersom du har eller har hatt aktivt magesår.
- dersom du har eller har hatt vannlatingsbesvær.
- dersom du har eller har hatt krampeanfoll.
- 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 du ikke har brukt et plaster på flere dager må du ikke sette på det neste plastery før du har snakket med legen din.

### **Barn og ungdom**

Det er ikke relevant å bruke Rivastigmin 3M Health Care Ltd. i den pædiatriske populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

### **Andre legemidler og Rivastigmin 3M Health Care Ltd.**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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).

Dersom du må opereres mens du bruker Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre, må du informere legen din om at du bruker dem, fordi de kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som brukes under bedøvelse.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. vurderes opp mot mulige effekter på ditt ufødte barn. Rivastigmin 3M Health Care Ltd. skal ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig.

Du må ikke amme mens du bruker Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Legen din vil fortelle deg om sykdommen din tillater at du trygt kan kjøre bil eller bruke maskiner. Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre kan forårsake besvimelse eller kraftig forvirring. Du må ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre oppmerksomhetskrevede oppgaver dersom du føler deg svimmel eller forvirret.

## **3. Hvordan du bruker Rivastigmin 3M Health Care Ltd.**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget og som legen har fortalt deg. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

### VIKTIG:

- **Fjern gårtdagens 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplaster som er best for deg.

- Behandlingen starter vanligvis med Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer.
- Den anbefalte døgndosen er Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer.
- Benytt kun ett Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 du ikke har brukt et plaster på tre dager 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer.

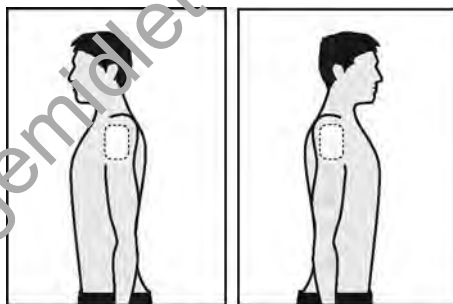
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. kan brukes sammen med mat, drikke og alkohol.

### Hvor du påfører Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre

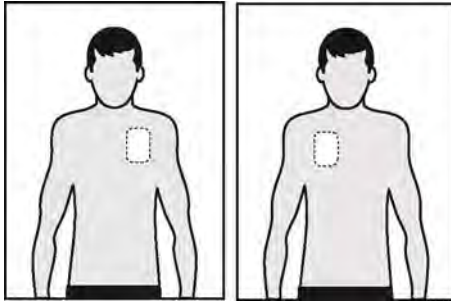
- Før du påfører et plaster må du forsikre deg om at huden din er ren, tørr og hårløs, fri for pudde, olje, fuktighetskrem eller lotion som kan forhindre at plasteret fester seg ordentlig på huden din, uten sår, utslett og/eller irritasjon.
- **Fjern forsiktig brukte plastre før du setter på et nytt.** 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 følgende steder, vist i det følgende diagrammet:

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

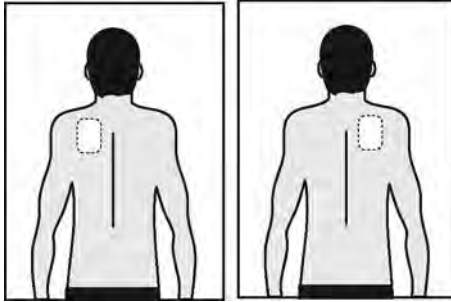
- venstre overarm eller høyre overarm



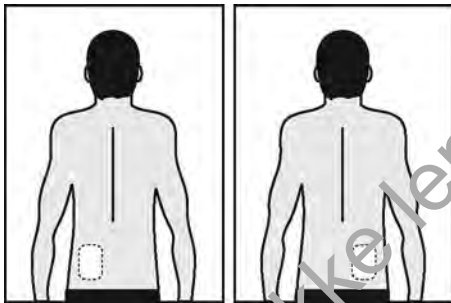
- øverst til venstre på brystkassen eller øverst til venstre på brystkassen (unngå bryst)



- øverst til venstre på ryggen eller øverst til høyre på ryggen



- nederst til venstre på ryggen eller nederst til høyre på ryggen



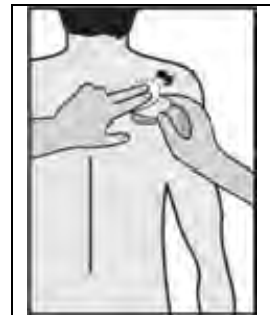
Når du bytter plasteret må du fjerne gårsdagens plaster, før du påfører det nye plasteret på et nytt sted på huden hver gang (for eksempel på høyre side av kroppen en dag, og på venstre side den neste dagen, på øvre del av kroppen en dag og på nedre del den neste dagen). Du må ikke påføre et nytt plaster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

#### **Hvordan du påfører Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre**

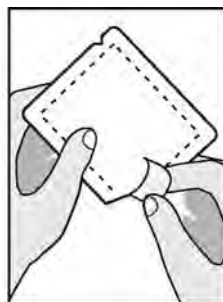
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. plastre er tynne, gjennomsiktige til gjennomskinnelige plastre av plast som festes på huden. Hvert plaster er forseglet i en pose som beskytter det til du skal sette det på. Du må ikke åpne posen eller ta ut et plaster før du skal sette det på.

Fjern forsiktig plasteret før du tar på et nytt.

For pasienter som starter behandlingen for første gang og for pasienter som starter behandling med Rivastigmin 3M Health Care Ltd. på nytt etter behandlingsavbrudd, vennligst begynn med neste bilde.



- Hvert plaster er forseglet i en egen beskyttende pose. Du skal ikke åpne posen før du er klar til å påføre plasteret. Riv posen opp der det er indikert og ta plasteret ut av posen. Posen kan rives opp på to steder.



- Et beskyttende lag dekker den klebrige siden av plasteret. Ta av den ene halvparten av det beskyttende laget. Ikke berør den klebrige delen med fingrene.



- Sett den klebrige siden av plasteret øverst eller nederst på ryggen, overarmen eller brystet, og ta deretter av den andre halvparten av det beskyttende laget.



- Bruk deretter håndflaten til å presse plasteret godt på plass i minst 30 sekunder, for å sikre at kantene sitter godt fast.



Hvis det er til hjelp, kan du for eksempel skrive ukedagen 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre**

Dra forsiktig i en kant av plasteret for å fjerne det sakte fra huden. Dersom limrester sitter igjen på huden, skylld 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplastre brukes?**

- For å ha nytte av behandlingen må du påføre et nytt plaster hver dag, fortrinnsvis til samme tid.
- Benytt kun ett Rivastigmin 3M Health Care Ltd. depotplaster om gangen og erstatt depotplasteret med et nytt etter 24 timer.

### **Dersom du tar for mye av Rivastigmin 3M Health Care Ltd.**

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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. har opplevd kvalme, oppkast, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Sakte hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

### **Dersom du har glemt å ta Rivastigmin 3M Health Care Ltd.**

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 må ikke sette på to plastre som erstatning for et glemt plaster.

### **Dersom du avbryter behandling med Rivastigmin 3M Health Care Ltd.**

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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 eller søvnighet
- Urin-inkontinens (vansker med å holde igjen urinen tilstrekkelig)

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

- Problemer med hjerterytmen slik som langsom hjerterytme
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- 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
- Skjelvende hender

**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner på applikasjonsstedet, slik som blemmer og betennelse i huden
- 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

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

**Andre bivirkninger som er sett med Rivastigmin 3M Health Care Ltd. kapsler eller mikstur og som kan oppstå med depotplasteret er:**

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- For mye spytt
- Tap av matlyst
- Følelse av rastløshet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving eller følelse av forvirring
- 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
- Så i armen
- 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 menneskter har fått kraftige brekninger som har gitt skader i spiserøret (øsofagus).

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og posen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 25°C.
- 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. Dersom kommunen din brenner husholdningsavfall kan du kaste plasteret sammen med husholdningsavfallet. Alternativt kan du returnere brukte plastre til et apotek, fortrinnsvis i originalpakningen.

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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd.

- Virkestoff er rivastigmin.
  - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplastre: Hvert plaster frigir 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 4,1 cm<sup>2</sup> og inneholder 7,17 mg rivastigmin.
  - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplastre: Hvert plaster frigir 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 8,3 cm<sup>2</sup> og inneholder 14,33mg rivastigmin.
- Andre innholdsstoffer er polyester, etylvinylacetat, akrylatkopolymer klebestoff og isopropylmyristat.

### Hvordan Rivastigmin ser ut og innholdet i pakningen

Depotplastrene er rektangulære med avrundede hjørner, omtrent 2,5 cm x 1,8 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster) eller 3,5 cm x 2,6 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster).

Hvert depotplaster består av tre lag: en bakside, et klebende lag som inneholder legemidlet, og en transparent, dekkende foring. Baksiden er transparent til gjennomskinnelig og merket med «R5» (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timer depotplaster) eller «R10» (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timer depotplaster).

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

**Tilvirker**

Enestia  
Klöcknerstraat 1  
3930 Hamont-Achel  
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {month YYYY}**

**Andre informasjonskilder**

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg