

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Prometax 1,5 mg hårda kapslar
Prometax 3,0 mg hårda kapslar
Prometax 4,5 mg hårda kapslar
Prometax 6,0 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Prometax 1,5 mg hårda kapslar

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

Prometax 3,0 mg hårda kapslar

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

Prometax 4,5 mg hårda kapslar

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

Prometax 6,0 mg hårda kapslar

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Prometax 1,5 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med gult lock och gul underdel med röd inskrift
”ENA 713 1,5 mg” på underdelen.

Prometax 3,0 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med orange lock och orange underdel med röd inskrift
”ENA 713 3 mg” på underdelen.

Prometax 4,5 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och röd underdel med vit inskrift
”ENA 713 4,5 mg” på underdelen.

Prometax 6,0 mg hårda kapslar

Benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och orange underdel med röd inskrift
”ENA 713 6 mg” på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

Initialdos

1,5 mg två gånger dagligen.

Dostitrering

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

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

Underhållsdos

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

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

Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses hos patienter med Parkinsons sjukdom med måttligt svår demens. På samma sätt sågs större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt 5.1).

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

Återinsättning

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

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population bör dock rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Prometax kapslar kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen rivastigmin, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Hudreaktioner på applikationsstället kan förekomma med rivastigmin plåster och är vanligtvis milda eller måttliga i intensitet. Reaktionerna i sig är inte en indikation på sensibilisering, men användning av rivastigmin plåster kan dock leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om reaktioner vid applikationsstället sprids utanför plåstrets storlek, om tecken på en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. ökande erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras signifikant inom 48 timmar efter avlägsnande av plåstret. I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har utbredd allergisk dermatit rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

Dositrering: Biverkningar (t ex högt blodtryck och hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens och försämring av extrapyramidala symtom, särskilt tremor, hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom) har observerats kort efter dosökning. En dosminskning kan motverka detta. I annat fall, har Prometax satts ut (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade och kan uppträda särskilt vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symtom på dehydrering

på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Uttorkning kan vara associerat med allvarlig utgång.

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

Om kraftig kräkning uppstår i samband med rivastigminbehandling skall lämplig dosjustering göras enligt dosrekommendationerna i avsnitt 4.2. Några fall med kraftiga kräkningar var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.8). Detta verkar inträffa särskilt efter dosökning eller vid höga doser av rivastigmin.

QT-förlängning på EKG kan förekomma hos patienter som behandlas med vissa kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med redan existerande, eller familjeanamnes på, QTc-förlängning eller med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, en predisposition för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Försiktighet skall iaktas när rivastigmin ges till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8).

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

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

Kolinomimetika kan inducera eller förvärra blåsobstruktion och kramper. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar.

Behandling med rivastigmin till patienter med svår demens vid Alzheimers sjukdom eller svår demens vid Parkinsons sjukdom, andra typer av demens eller andra typer av nedsatt minnesfunktion (t ex åldersrelaterad kognitiv nedsättning) har inte undersökts. Användning i dessa patientpopulationer rekommenderas därför inte.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera extrapyramidala symtom. Försämring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, onormal gång) och en ökad förekomst eller intensitet av tremor har observerats hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.8). Dessa tillstånd har lett till att rivastigmin har satts ut i några fall (t ex utsättande pga tremor 1,7% med rivastigmin mot 0% för placebo). Klinisk övervakning rekommenderas för dessa biverkningar.

Särskilda populationer

Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Prometax kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga additiva effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Additiva effekter som leder till bradykardi (vilket kan resultera i synkope) har rapporterats vid kombinerad användning av olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara associerade med högst risk, men rapporter har också inkommit för patienter som använt andra betablockerare. Försiktighet ska därför iaktas när rivastigmin kombineras med betablockerare samt även andra medel som kan orsaka bradykardi (t.ex. klass III antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor för torsades de pointes, ska försiktighet iaktas vid kombination av rivastigmin med QT-förlängnings- eller torsades de pointes-inducerande läkemedel såsom antipsykotika dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem observerades efter samtidig administrering av digoxin och rivastigmin.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmins metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Rivastigmin och/eller dess metaboliter passerar placentan hos dräktiga djur. Uppgift saknas om huruvida detta sker hos människa. Data saknas från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

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

Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmin har observerats på fertilitet eller fortplantningsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kända effekter av rivastigmin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Rivastigmin har följaktligen mindre eller måttlig effekt på förmågan

att framföra fordon och använda maskiner. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är gastrointestinala och inkluderar illamående (38%) och kräkning (23%), särskilt under dositrering. Kvinnliga patienter i kliniska studier drabbades oftare än manliga patienter av mag- tarmbiverkningar och viktnedgång.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 1 och tabell 2 anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har rapporterats från patienter med Alzheimers sjukdom som behandlats med Prometax.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi
Vanliga	Minskad aptit
Ingen känd frekvens	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Mardrömmar
Vanliga	Agitation
Vanliga	Förvirring
Vanliga	Oro
Mindre vanliga	Sömnlöshet
Mindre vanliga	Depression
Mycket sällsynta	Hallucinationer
Ingen känd frekvens	Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Tremor
Mindre vanliga	Synkope
Sällsynta	Krampanfall
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
Ingen känd frekvens	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat	
Sällsynta	Angina pectoris
Mycket sällsynta	Hjärtarytmier (t ex bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer and takykardi)
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	

Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Sällsynta	Mag- och duodenal sår
Mycket sällsynta	Gastrointestinala blödningar
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.4).
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Sällsynta	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Pruritus, utbredd allergisk dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Olustkänsla
Mindre vanliga	Fall
Undersökningar	
Vanliga	Viktninskning

Följande ytterligare biverkningar har observerats med Prometax depotplåster: delirium, pyrexia, minskad aptit, urininkontinens (vanliga), psykomotorisk hyperaktivitet (mindre vanliga), erytem, urtikaria, vesikler, allergisk dermatit (ingen känd frekvens).

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats hos Parkinson-patienter med demens som behandlats med Exelon kapslar.

Tabell 2

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet
Vanliga	Oro
Vanliga	Rastlöshet
Vanliga	Hallucination, visuell
Vanliga	Depression
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnhushet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Parkinsons sjukdom (försämring)
Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Vanliga	Hypokinesi
Vanliga	Kugghjulsstelhet
Mindre vanliga	Dystoni
Ingen känd frekvens	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi

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

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

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

Tabell 3

Biverkningar som kan reflektera försämring av parkinsonsymtom hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Totala antalet patienter studerade	362 (100)	179 (100)
Totala antalet patienter med biverkningar	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sjukdom (försämring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Saliv hypersekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Rörelserubbning	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gånggrubbning	5 (1,4)	0
Muskelstelhet	1 (0,3)	0
Balanssvårigheter	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen.

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarina symtom som observeras vid måttliga förgiftningar såsom mios, rodnad, matsmältningsrubbnings inklusive magsmärtor, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi, bronkospasm och ökad bronkiell sekretion, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, tårflöde, hypotension och hypersalivering.

I mer allvarliga fall kan nikotinliknande effekter utvecklas såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillestånd med möjlig dödlig utgång.

Efter marknadsgodkännandet har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirringstillstånd, högt blodtryck, hallucinationer och sjukdomskänsla.

Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 1 timme och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att inga ytterligare rivastigmindoser ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Initialt bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinerga nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkolin som frisätts av funktionellt intakta kolinerga neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinergt medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylkolinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40% inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesteras-aktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med rivastigmin, var jämförbar med den som erhöles av AChE.

Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av rivastigmin har dokumenterats med tre oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som utvärderats med periodiska intervall under 6-månaders behandlingsperioder. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (Progressive Deterioration Scale, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomin etc att göra).

De studerade patienterna hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24.

Patienterna har poolats från två flexibla dosstudier av sammanlagt tre pivotala 26-veckors multicenterstudier på patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens. Andelen patienter som uppvisar ett kliniskt relevant svar på behandlingen redovisas i Tabell 4 nedan. Kliniskt relevant förbättring i dessa studier definierades främst som minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, förbättring på CIBIC-Plus och minst 10% förbättring på PDS.

I samma tabell ges ytterligare en definition av svar på behandlingen. Den sekundära definitionen på svar krävde minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, ingen försämring på CIBIC-Plus och ingen försämring på PDS. Genomsnittlig faktisk daglig dos för de patienter som svarat på behandlingen i 6–12 mg-gruppen, som motsvarade denna definition, var 9,3 mg. Det är viktigt att notera att skalorna som använts vid denna indikation varierar och att direkta jämförelser av resultaten för olika terapeutiska medel inte är giltiga.

Tabell 4

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

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

Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24. Effekt fastställdes genom två oberoende skattningsskalor som utvärderades vid regelbundna intervall under den 6 månader långa behandlingen som visas i tabell 5 nedan: ADAS-Cog, ett mått på kognitiva funktioner och det globala måttet ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabell 5

Demens vid Parkinsons	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADCS-CGIC	ADCS-CGIC
-----------------------	----------	----------	-----------	-----------

sjukdom	Prometax	Placebo	Prometax	Placebo
ITT + RDO population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings- skillnad	2,88 ¹			n/a
p-värde jämförd mot placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings- skillnad	3,54 ¹			n/a
p-värde jämförd mot placebo	<0,001 ¹			<0,001 ²

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

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

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

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

Tabell 6

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

Förändring, medelvärde vid 24 veckor $\pm$ SD Justerad behandlings- skillnad p-värde jämförd med placebo	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
	4,73 ¹		2,14 ¹	
	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Prometax för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens och för behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivastigmin absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 1 timme. Till följd av rivastigmins interaktion med målenzymet ökar biotillgängligheten cirka 1,5 gång mer än förväntat på grundval av dosökningen. Den absoluta biotillgängligheten efter en dos om 3 mg är cirka 36% $\pm$ 13%. Administrering av rivastigmin tillsammans med föda fördröjer absorptionen (t_{max}) med 1,5 timme och sänker C_{max} samt ökar AUC med cirka 30%.

Distribution

Proteinbindningen för rivastigmin är cirka 40%. Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning (halveringstid i plasma cirka 1 timme), via kolinesteras-medierad hydrolys till den dekarbamylerade metaboliten. Denna metabolit uppvisar minimal hämning av acetylkolinesteras in vitro (<10%).

Enligt in vitro-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras via följande cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2B6. Enligt djurstudier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmins metabolism. Total plasma clearance för rivastigmin var cirka 130 l/timme efter en 0,2 mg intravenös dos och minskade till 70 l/timme efter en 2,7 mg intravenös dos.

Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form. Metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av C^{14} -märkt rivastigmin observerades snabb och närmast fullständig elimination via njurarna (>90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av given dos återfinns i avföringen. Rivastigmin eller den dekarbamylerade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att nikotinanvändning ökar oralt clearance för rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter orala kapseldoser av rivastigmin upp till 12 mg/dag.

Särskilda populationer

Äldre

Rivastigmins biotillgänglighet är högre hos äldre patienter än hos yngre, friska frivilliga försökspersoner. Studier utförda på Alzheimer-patienter mellan 50 och 92 års ålder visar ingen förändring av biotillgängligheten med stigande ålder.

Nedsatt leverfunktion

$C_{\max}$ hos rivastigmin var cirka 60% högre och AUC var mer än två gånger så hög hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion än hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

$C_{\max}$ och AUC för rivastigmin var mer än två gånger så höga hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som hos friska personer; emellertid observerades inga förändringar i $C_{\max}$ och AUC hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser till råttor, mus och hund visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Det går inte att få någon uppfattning om säkerhetsmarginalen för människa med utgångspunkt från de djurstudier som genomförts.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester in vitro och in vivo förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en dos 10 000 gånger högre än maximal klinisk exponering. Mikronucleus test in vivo var negativt. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller gentoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier på möss och råttor vid den maximalt tolererade dosen, även om exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var lägre än den humana exponeringen. Efter normalisering till kroppsytan var exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter ungefär lika med den maximala rekommenderade humana dygnsdosen om 12 mg/dag. Vid jämförelse på dosnivå, uppnåddes en ca 6 gånger högre exponering hos djur vid den maximala humana dosen.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjolk hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I perorala studier med han- och honråttor observerades inga negativa effekter av rivastigmin på fertilitet eller fortplantningsförmåga varken hos föräldrgenerationen eller hos avkomman.

En risk för lätt ögon-/slemhinneirritation av rivastigmin har identifierats i en studie på kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av genomskinlig PVC-karta överdragen med blå folie med 14 kapslar. Varje kartong innehåller 28, 56 eller 112 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Prometax 1,5 mg hårda kapslar

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg hårda kapslar

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg hårda kapslar

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg hårda kapslar

EU/1/98/092/010-12

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 december 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 21 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Prometax 2 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller rivastigmin väteatratsalt motsvarande 2 mg rivastigmin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 3 ml oral lösning innehåller 3 mg natriumbensoat (E211).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Rivastigmin oral lösning skall ges två gånger dagligen, i samband med morgonmål och kvällsmål. Den förskrivna mängden bör dras upp från behållaren med hjälp av den medföljande doseringssprutan. Rivastigmin oral lösning kan sväljas direkt från doseringssprutan. Rivastigmin oral lösning och rivastigmin kapslar kan bytas ut mot varandra om doserna är lika stora.

Initialdos

1,5 mg två gånger dagligen.

Dositrering

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

Om biverkningar (t ex illamående, kräkningar, buksmärtor eller aptitförlust), viktnedgång eller försämring av extrapyramidala symtom (t ex tremor) hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom observeras under behandlingen kan flera doser utelämnas. Om biverkningar ändå kvarstår bör

dosen tillfälligt minskas till föregående väl tolererade dosnivå eller behandlingen kan behöva sättas ut.

Underhållsdos

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

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

Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses hos patienter med Parkinsons sjukdom med måttligt svår demens. På samma sätt sågs större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt 5.1).

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

Återinsättning

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

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Prometax oral lösning kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Prometax för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen rivastigmin, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Hudreaktioner på applikationsstället kan förekomma med rivastigmin plåster och är vanligtvis milda eller måttliga i intensitet. Reaktionerna i sig är inte en indikation på sensibilisering, men användning av rivastigmin plåster kan dock leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om reaktioner vid applikationsstället sprids utanför plåstrets storlek, om tecken på en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. ökande erytem, ödem, papler,

vesikler) och om symtomen inte förbättras signifikant inom 48 timmar efter avlägsnande av plåstret. I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har utbredd allergisk dermatit rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

Dostitrering: Biverkningar (t ex högt blodtryck och hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens och försämring av extrapyramidala symtom, särskilt tremor, hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom) har observerats kort efter dosökning. En dosminskning kan motverka detta. I annat fall, har Prometax satts ut (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade och kan uppträda särskilt vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symtom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Uttorkning kan vara associerat med allvarlig utgång.

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

Om kraftig kräkning uppstår i samband med rivastigminbehandling skall lämplig dosjustering göras enligt dosrekommendationerna i avsnitt 4.2. Några fall med kraftiga kräkningar var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.8). Detta verkar inträffa särskilt efter dosökning eller vid höga doser av rivastigmin.

QT-förlängning på EKG kan förekomma hos patienter som behandlas med vissa kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med redan existerande, eller familjeanamnes på, QTc-förlängning eller med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, en predisposition för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Försiktighet skall iaktas när rivastigmin ges till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8).

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

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

Kolinomimetika kan inducera eller förvärra blåsobstruktion och kramper. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar.

Behandling med rivastigmin till patienter med svår demens vid Alzheimers sjukdom eller svår demens vid Parkinsons sjukdom, andra typer av demens eller andra typer av nedsatt minnesfunktion (t ex åldersrelaterad kognitiv nedsättning) har inte undersökts. Användning i dessa patientpopulationer rekommenderas därför inte.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera extrapyramidala symtom. Försämring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, onormal gång) och en ökad förekomst eller intensitet av tremor har observerats hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.8). Dessa tillstånd har lett till att rivastigmin har satts ut i några fall (t ex utsättande pga tremor 1,7% med rivastigmin mot 0% för placebo). Klinisk övervakning rekommenderas för dessa biverkningar.

Särskilda populationer

Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Prometax kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

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

Hjälpämnen med känd effekt

Natriumbensoat (E211) är ett av de ingående hjälpämnena i Prometax oral lösning. Bensoesyra är mildt irriterande för hud, ögon och slemhinnor.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga additiva effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Additiva effekter som leder till bradykardi (vilket kan resultera i synkope) har rapporterats vid kombinerad användning av olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara associerade med högst risk, men rapporter har också inkommit för patienter som använt andra betablockerare. Försiktighet ska därför iaktas när rivastigmin kombineras med betablockerare samt även andra medel som kan orsaka bradykardi (t.ex. klass III antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor för torsades de pointes, ska försiktighet iaktas vid kombination av rivastigmin med QT-förlängnings- eller torsades de pointes-inducerande läkemedel såsom antipsykotika dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem

observerades efter samtidig administrering av digoxin och rivastigmin.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmins metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Rivastigmin och/eller dess metaboliter passerar placentan hos dräktiga djur. Uppgift saknas om huruvida detta sker hos människa. Data saknas från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatale studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

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

Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmin har observerats på fertilitet eller fortplantningsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kända effekter av rivastigmin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är gastrointestinala och inkluderar illamående (38%) och kräkning (23%), särskilt under dositrering. Kvinnliga patienter i kliniska studier drabbades oftare än manliga patienter av mag- tarmbiverkningar och viktnedgång.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 1 och tabell 2 anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har rapporterats från patienter med Alzheimers sjukdom som behandlats med Prometax.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi

Vanliga	Minskad aptit
Ingen känd frekvens	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Mardrömmar
Vanliga	Agitation
Vanliga	Förvirring
Vanliga	Oro
Mindre vanliga	Sömnlöshet
Mindre vanliga	Depression
Mycket sällsynta	Hallucinationer
Ingen känd frekvens	Aggression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Tremor
Mindre vanliga	Synkope
Sällsynta	Krampanfall
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
Ingen känd frekvens	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat	
Sällsynta	Angina pectoris
Mycket sällsynta	Hjärtarytmier (t ex bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer and takykardi)
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Sällsynta	Mag- och duodenal sår
Mycket sällsynta	Gastrointestinala blödningar
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.4).
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Sällsynta	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Pruritus, utbredd allergisk dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Olustkänsla
Mindre vanliga	Fall
Undersökningar	
Vanliga	Viktninskning

Följande ytterligare biverkningar har observerats med Prometax depotplåster: delirium, pyrexia, minskad aptit, urininkontinens (vanliga), psykomotorisk hyperaktivitet (mindre vanliga), erytem, urtikaria, vesikler, allergisk dermatit (ingen känd frekvens).

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats hos Parkinson-patienter med demens som behandlats med Exelon kapslar.

Tabell 2

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet
Vanliga	Oro
Vanliga	Rastlöshet
Vanliga	Hallucination, visuell
Vanliga	Depression
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Sömnighet
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Parkinsons sjukdom (försämring)
Vanliga	Bradykinesi
Vanliga	Dyskinesi
Vanliga	Hypokinesi
Vanliga	Kugghjulsstelhet
Mindre vanliga	Dystoni
Ingen känd frekvens	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi
Mindre vanliga	Förmaksflimmer
Mindre vanliga	Atrioventrikulärblock
Ingen känd frekvens	Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkär	
Vanliga	Hypertoni
Mindre vanliga	Hypotension
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående
Mycket vanliga	Kräkning
Vanliga	Diarré
Vanliga	Buksmärtor och dyspepsi
Vanliga	Saliv hypersekretion
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Ingen känd frekvens	Utbredd allergisk dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Fall
Vanliga	Trötthet och asteni
Vanliga	Gånggrubbning
Vanliga	Parkinsonliknande gång

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

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

Tabell 3

Biverkningar som kan reflektera försämring av parkinsonsymtom hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Totala antalet patienter studerade	362 (100)	179 (100)
Totala antalet patienter med biverkningar	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sjukdom (försämring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Saliv hypersekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Rörelserubbning	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gångrubbning	5 (1,4)	0
Muskelstelhet	1 (0,3)	0
Balanssvårigheter	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen.

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarina symtom som observeras vid måttliga förgiftningar såsom mios, rodnad, matsmältningsrubbningar inklusive magsmärtor, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi, bronkospasm och ökad bronkiell sekretion, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, tårflöde, hypotension och hypersalivering.

I mer allvarliga fall kan nikotinliknande effekter utvecklas såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillstånd med möjlig dödlig utgång.

Efter marknadsgodkännandet har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirringstillstånd, högt blodtryck, hallucinationer och sjukdomskänsla.

Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 1 timme och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att inga ytterligare rivastigmindoser ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt

illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Initialt bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinerga nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkin som frisätts av funktionellt intakta kolinerga neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinergt medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylkinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40% inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesteras-aktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med rivastigmin, var jämförbar med den som erhöles av AChE.

Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av rivastigmin har dokumenterats med tre oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som utvärderats med periodiska intervall under 6-månaders behandlingsperioder. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (Progressive Deterioration Scale, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomin etc att göra).

De studerade patienterna hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24.

Patienterna har poolats från två flexibla dosstudier av sammanlagt tre pivotala 26-veckors multicenterstudier på patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens. Andelen patienter som uppvisar ett kliniskt relevant svar på behandlingen redovisas i Tabell 4 nedan. Kliniskt relevant förbättring i dessa studier definierades främst som minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, förbättring på CIBIC-Plus och minst 10% förbättring på PDS.

I samma tabell ges ytterligare en definition av svar på behandlingen. Den sekundära definitionen på svar krävde minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, ingen försämring på CIBIC-Plus och ingen försämring på PDS. Genomsnittlig faktisk daglig dos för de patienter som svarat på behandlingen i 6–12 mg-gruppen, som motsvarade denna definition, var 9,3 mg. Det är viktigt att notera att skalorna som använts vid denna indikation varierar och att direkta jämförelser av resultaten för olika terapeutiska medel inte är giltiga.

Tabell 4

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

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

Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24. Effekt fastställdes genom två oberoende skattningsskalor som utvärderades vid regelbundna intervall under den 6 månader långa behandlingen som visas i tabell 5 nedan: ADAS-Cog, ett mått på kognitiva funktioner och det globala måttet ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabell 5

Demens vid Parkinsons sjukdom	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings-skillnad	2,88 ¹			n/a
p-värde jämförd mot placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justerad behandlings-skillnad	3,54 ¹			n/a
p-värde jämförd mot placebo	<0,001 ¹			<0,001 ²

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

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

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

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

Tabell 6

Demens vid Parkinsons Sjukdom	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Patienter med visuella hallucinationer		Patienter utan visuella hallucinationer	
ITT + RDO population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Utgångsläge ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Justerad behandlings-skillnad	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-värde jämförd med placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienter med måttligt svår demens (MMSE 10-17)		Patienter med lindrig demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Utgångsvärde ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Justerad behandlings-skillnad	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-värde jämförd med placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Prometax för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens och för behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivastigmin absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 1 timme. Till följd av rivastigmins interaktion med målenzymet ökar biotillgängligheten cirka 1,5 gång mer än förväntat på grundval av dosökningen. Den absoluta biotillgängligheten efter en dos om 3 mg är cirka 36% ± 13%. Administrering av rivastigmin oral lösning tillsammans med föda fördröjer absorptionen (t_{max}) med 74 minuter och sänker C_{max} med 43% samt ökar AUC med cirka 9%.

Distribution

Proteinbindningen för rivastigmin är cirka 40%. Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning (halveringstid i plasma cirka 1 timme), via kolinesteras-medierad hydrolys till den dekarbamyleterade metaboliten. Denna metabolit uppvisar minimal hämning av acetylkolinesteras in vitro (<10%).

Enligt in vitro-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras via följande cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2B6. Enligt djurstudier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmins metabolism. Total plasma clearance för rivastigmin var cirka 130 l/timme efter en 0,2 mg intravenös dos och minskade till 70 l/timme efter en 2,7 mg intravenös dos.

Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form. Metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av C¹⁴-märkt rivastigmin observerades snabb och närmast fullständig elimination via njurarna (>90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av given dos återfinns i avföringen. Rivastigmin eller den dekarbamyleterade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att nikotinanvändning ökar oralt clearance för rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter orala kapseldoser av rivastigmin upp till 12 mg/dag.

Särskilda populationer

Äldre

Rivastigmins biotillgänglighet är högre hos äldre patienter än hos yngre, friska frivilliga försökspersoner. Studier utförda på Alzheimer-patienter mellan 50 och 92 års ålder visar ingen förändring av biotillgängligheten med stigande ålder.

Nedsatt leverfunktion

C_{max} hos rivastigmin var cirka 60% högre och AUC var mer än två gånger så hög hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion än hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

C_{max} och AUC för rivastigmin var mer än två gånger så höga hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som hos friska personer; emellertid observerades inga förändringar i C_{max} och AUC hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser till rått, mus och hund visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Det går inte att få någon uppfattning om säkerhetsmarginalen för människa med utgångspunkt från de djurstudier som genomförts.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenitet i ett standardbatteri av tester in vitro och in vivo förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en dos 10 000 gånger högre än maximal klinisk exponering. Mikronucleus test in vivo var negativt. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller gentoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier på möss och råttor vid den maximalt tolererade dosen, även om exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var lägre än den humana exponeringen. Efter normalisering till kroppsytan var exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter ungefär lika med den maximala rekommenderade humana dygnsdosen om 12 mg/dag. Vid jämförelse på dosnivå, uppnåddes en ca 6 gånger högre exponering hos djur vid den maximala humana dosen.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjölken hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I perorala studier med han- och honråttor observerades inga negativa effekter av rivastigmin på fertilitet eller fortplantningsförmåga varken hos föräldragenerationen eller hos avkomman.

En risk för lätt ögon-/slemhinneirritation av rivastigmin har identifierats i en studie på kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat (E211)
Citronsyra
Natriumcitrat
Kinolingult (E104)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Prometax oral lösning skall användas inom 1 månad efter att flaskan har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara flaskan stående.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ III barnstensfärgad glasflaska med barnsäkert lock. Inne i flaskan finns ett smalt plaströr som sitter fast i en självhäftande propp i flaskhalsen. 50 ml och 120 ml flaskor. Lösningen är förpackad tillsammans med en doseringsspruta förpackad i ett plaströr.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förskrivna mängden skall sugas upp från flaskan med hjälp av medföljande doseringsspruta.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/013

EU/1/98/092/018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 december 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 21 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster
Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster
Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster

Varje depotplåster frisätter 4,6 mg rivastigmin per 24 timmar. Varje depotplåster om 5 cm² innehåller 9 mg rivastigmin.

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster

Varje depotplåster frisätter 9,5 mg rivastigmin per 24 timmar. Varje depotplåster om 10 cm² innehåller 18 mg rivastigmin.

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster

Varje depotplåster frisätter 13,3 mg rivastigmin per 24 timmar. Varje depotplåster om 15 cm² innehåller 27 mg rivastigmin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster

Varje plåster är ett tunt depotplåster av matrixtyp och består av tre lager. Utsidan av plåsterfilmen är beige och märkt med "Prometax", "4.6 mg/24 h" och "AMCX".

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster

Varje plåster är ett tunt depotplåster av matrixtyp och består av tre lager. Utsidan av plåsterfilmen är beige och märkt med "Prometax", "9.5 mg/24 h" och "BHDI".

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster

Varje plåster är ett tunt depotplåster av matrixtyp och består av tre lager. Utsidan av plåsterfilmen är beige och märkt med "Prometax", "13.3 mg/24 h" och "CNFU".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom. Diagnos skall ställas i enlighet med aktuella riktlinjer. Som vid all behandling

insatt på patienter med demens bör behandling med rivastigmin endast påbörjas om vårdgivare finns tillgänglig och kan administrera och övervaka behandlingen kontinuerligt.

Dosering

Plåster	Frisläppningstakt per 24 timmar <i>in vivo</i> av rivastigmin
Prometax 4,6 mg/24 timmar	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 timmar	9,5 mg
Prometax 13,3 mg/24 timmar	13,3 mg

Initial dos

Behandlingen påbörjas med 4,6 mg/24 timmar.

Underhållsdos

Efter minst fyra veckors behandling, och om dosen tolereras väl enligt behandlande läkare, bör dosen 4,6 mg/24 timmar ökas till den rekommenderade dagliga effektiva dosen 9,5 mg/24 timmar, som bör fortsätta så länge som patienten fortsätter att uppvisa gynnsamma effekter av behandlingen.

Dosökning

9,5 mg/24 timmar är den rekommenderade dagliga effektiva dosen, som bör fortsätta så länge som patienten fortsätter att uppvisa gynnsamma effekter av behandlingen. Efter minst 6 månaders behandling med 9,5 mg/24 timmar, förutsatt att denna dos är vältolererad, kan behandlande läkare överväga en ökning av dosen till 13,3 mg/24 timmar för patienter som uppvisat betydelsefull kognitiv försämring (t.ex. minskning av MMSE-poäng) och/eller funktionell nedsättning (baserad på läkarens bedömning) under behandling med den rekommenderade dagliga effektiva dosen 9,5 mg/24 timmar (se avsnitt 5.1).

Den kliniska nyttan med rivastigmin bör kontrolleras regelbundet. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt vid den optimala dosen inte längre föreligger.

Behandlingen bör temporärt avbrytas om gastrointestinala biverkningar observeras, tills biverkningarna avklingar. Behandlingen med depotplåster kan återupptas med samma dos, om behandlingen endast varit avbruten under högst tre dagar. I annat fall bör behandlingen återinsättas med Prometax 4,6 mg/24 timmar.

Byte från kapslar eller oral lösning till depotplåster

Baserat på jämförelse av peroralt och transdermalt intag av rivastigmin (se avsnitt 5.2) kan patienter som behandlas med Prometax kapslar eller oral lösning ställas om på Prometax plåster enligt följande:

- Patient som står på en dos av 3 mg/dag med oralt rivastigmin kan byta till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar.
- Patient som står på en dos av 6 mg/dag med oralt rivastigmin kan byta till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar.
- Patient som är välinställd med tolererbar oral dos på 9 mg/dag kan byta till depotplåster med 9,5 mg/24 timmar. Om den orala dosen 9 mg/dag inte är stabil och vältolererad rekommenderas ett byte till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar.
- Patient som står på en dos 12 mg/dag oralt rivastigmin kan byta till depotplåster 9,5 mg/24 timmar.

Efter byte till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar och förutsatt att dessa är vältolererade bör efter ett minimum av 4 veckors behandling, dosen 4,6 mg/24 timmar höjas till 9,5 mg/24 timmar som är den rekommenderade effektiva dosen.

Det rekommenderas att det första depotplåstret appliceras dagen efter det att den sista orala dosen

intagits.

Särskilda populationer

- **Pediatrik population:** Det finns ingen relevant användning av Prometax för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.
- **Patienter som väger under 50 kg:** Särskild försiktighet skall iakttas vid titrering av dos över den rekommenderade effektiva dosen 9,5 mg/24 timmar för patienter som väger under 50 kg (se avsnitt 4.4). De kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar.
- **Nedsatt leverfunktion:** På grund av ökad exponering vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, vilket observerats för de orala läkemedelsformuleringarna, bör rekommendationer om dosjustering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga. Patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Särskild försiktighet skall utövas vid titrering hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).
- **Nedsatt njurfunktion:** Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Depotplåster bör appliceras en gång om dagen på ren, torr, hårfri, oskadad och frisk hud på övre eller nedre delen av ryggen, överarmen eller bröstet, där det inte nöts av åtsittande kläder. Applicering av depotplåstret på låret eller buken rekommenderas inte, eftersom minskad biotillgänglighet har observerats hos rivastigmin när depotplåstret har applicerats på dessa kroppsytor.

Depotplåstret bör inte appliceras på hud som är röd, irriterad eller skadad. Undvik att applicera nytt plåster på exakt samma hudyta inom 14 dagar, för att minimera eventuella risker för hudirritation.

Patienter och vårdgivare skall meddelas följande viktiga administreringsanvisningar:

- Föregående dags plåster måste tas bort innan ett nytt sätts på varje dag (se avsnitt 4.9).
- Plåstret skall bytas till ett nytt efter 24 timmar. Endast ett plåster i taget skall användas (se avsnitt 4.9).
- Plåstret skall tryckas fast hårt med handflatan i åtminstone 30 sekunder tills kanterna fäster ordentligt.
- Om plåstret faller av skall ett nytt sättas på för resten av dagen, sedan skall det bytas till ett nytt igen vid den vanliga tiden nästa dag.
- Plåstret kan användas i alla dagliga aktiviteter, inklusive vid bad och varmt väder.
- Depotplåstret skall inte utsättas för yttre värmekällor (t ex överdrivet solande, bastu, solarium) under en längre tid.
- Plåstret skall inte klippas i bitar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen rivastigmin, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Frekvensen och graden av biverkningar ökar vanligen vid högre doser, särskilt vid dosändring. Ifall behandlingen avbryts i fler än tre dagar, skall den återinsättas med 4,6 mg/24 timmar.

Felanvändning av läkemedlet och doseringsfel som orsakar överdosering

Felanvändning av läkemedlet och doseringsfel med Prometax depotplåster har orsakat allvarliga biverkningar. Vissa fall har krävt inläggning på sjukhus och har i sällsynta fall lett till dödsfall (se avsnitt 4.9). De flesta fall av felanvändning av läkemedlet och doseringsfel har berott på att det gamla plåstret inte har tagits bort när ett nytt har satts på samt användning av flera plåster på samma gång. Patienter och vårdgivare måste meddelas viktiga administreringsanvisningar för Prometax depotplåster (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade och kan uppträda vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symtom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Dehydrering kan vara associerat med allvarlig utgång.

Viktninskning

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt när de tar kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Patientens vikt bör kontrolleras under behandling med Prometax depotplåster.

Bradykardi

QT-förlängning på EKG kan förekomma hos patienter som behandlas med vissa kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med redan existerande, eller familjeanamnes på, QTc-förlängning eller med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, en predisposition för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Andra biverkningar

Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av Prometax depotplåster:

- till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8);
- till patienter med aktivt magsår eller duodenalt sår eller patienter som är predisponerade för dessa tillstånd, eftersom rivastigmin kan ge upphov till ökad magsyrasekretion (se avsnitt 4.8);
- till patienter som är predisponerade för blåsobstruktion och kramper, eftersom kolinomimetika kan inducera eller förvärra dessa sjukdomar;
- till patienter som har haft astma eller obstruktiv lungsjukdom.

Hudreaktioner på applikationsstället

Hudreaktioner på applikationsstället kan förekomma med rivastigmin plåster och är vanligtvis milda eller måttliga i intensitet. Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

Reaktionerna i sig är inte en indikation på sensibilisering, men användning av rivastigmin plåster kan dock leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om reaktioner vid applikationsstället sprids utanför plåstrets storlek, om tecken på en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. ökande erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras signifikant inom 48 timmar efter avlägsnande av plåstret. I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har utbredd allergisk dermatit rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Andra varningar och försiktighetsåtgärder

Rivastigmin kan förvärra eller framkalla extrapyramidala symtom.

Kontakt med ögonen bör undvikas efter hantering av Prometax depotplåster (se avsnitt 5.3). Händerna skall tvättas med tvål och vatten när plåstret har tagits bort. Om plåstret kommer i kontakt med ögonen, eller om ögonen blir röda efter hantering av plåstret, skölj omedelbart med rikligt med vatten och kontakta läkare om symtomen inte försvinner.

Särskilda populationer

- Patienter som väger under 50 kg kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar (se avsnitt 4.2). Titrera dessa patienter försiktigt och övervaka dem med avseende på biverkningar (t.ex. överdrivet illamående eller kräkningar) och överväg att minska underhållsdosen till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar om sådana biverkningar uppstår.
- Nedsatt leverfunktion: Patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler biverkningar. Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Särskild försiktighet skall iaktas vid titrering hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Prometax depotplåster.

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

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga additiva effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Additiva effekter som leder till bradykardi (vilket kan resultera i synkope) har rapporterats vid kombinerad användning av olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara associerade med högst risk, men rapporter har också inkommit för patienter som använt andra betablockerare. Försiktighet ska därför iaktas när rivastigmin kombineras med betablockerare samt även andra medel som kan orsaka bradykardi (t.ex. klass III antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor för torsades de pointes, ska försiktighet iaktas vid kombination av rivastigmin med QT-förlängnings- eller torsades de pointes-inducerande läkemedel såsom antipsykotika dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan oralt rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av oralt rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem observerades efter samtidig administrering av digoxin och oralt rivastigmin.

Samtidig administrering av rivastigmin och andra vanliga läkemedel, såsom antacida, antiemetika, diabetesläkemedel, centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel, kalciumkanalblockerare, inotropa medel, läkemedel för behandling av angina pectoris, icke-steroida antiinflammatoriska medel, östrogener, analgetika, bensodiazepiner och antihistaminer, förändrade inte rivastigmins kinetik och ökade inte risken för kliniskt relevanta, ogynnsamma effekter.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmins metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Rivastigmin och/eller dess metaboliter passerar placentan hos dräktiga djur. Uppgift saknas om huruvida detta sker hos människa. Data saknas från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatala studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

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

Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmin har observerats på fertilitet eller fortplantningsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kända effekter av rivastigmin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hudreaktioner på applikationsstället (vanligtvis mildt till måttligt erytem på applikationsstället) är de vanligaste biverkningarna som observerats vid användning med Prometax depotplåster. De näst vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, inklusive illamående och kräkning.

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar i tabellform

Av tabell 1 framgår de biverkningar som rapporterats hos 1 670 patienter med Alzheimers demens, som deltagit i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier och fått behandling med Prometax depotplåster under 24-48 veckor samt från data efter marknadsgodkännande.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Vanliga	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexi, minskad aptit
Mindre vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	
Vanliga	Oro, depression, delirium, agitation
Mindre vanliga	Aggression
Ingen känd frekvens	Hallucinationer, rastlöshet, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, synkope, yrsel
Mindre vanliga	Psykomotorisk hyperaktivitet
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom
Ingen känd frekvens	Försämring av Parkinsons sjukdom, krampanfall, tremor, somnolens, pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat	
Mindre vanliga	Bradykardi
Ingen känd frekvens	AV-block, förmaksflimmer, takykardi, sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Hypertoni
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta
Mindre vanliga	Magsår
Ingen känd frekvens	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit, förhöjda levervärden
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Utslag
Ingen känd frekvens	Pruritus, erytem, urtikaria, vesikler, utbredd allergisk dermatit
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Hudreaktioner på applikationsstället (t ex erytem*, pruritus*, ödem*, dermatit eller irritation på applikationsstället), asteniska tillstånd (t ex trötthet, asteni), pyrexia, viktnedgång
Sällsynta	Fall

* I en 24-veckors kontrollerad studie med japanska patienter rapporterades erytem, ödem och pruritus på applikationsstället som ”mycket vanliga”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

När högre doser än Prometax 13,3 mg/24 timmar användes i ovannämnda placebokontrollerade studie observerades insomni och hjärtsvikt oftare än med 13,3 mg/24 timmar eller placebo, vilket tyder på att effekten har samband med dosen. Dessa biverkningar uppträdde emellertid inte i högre frekvens med Prometax 13,3 mg/24 timmar än med placebo.

Följande biverkningar har endast observerats med Prometax kapslar och oral lösning men inte i kliniska studier med Prometax depotplåster: sjukdomskänsla, förvirring, ökade svettningar (vanligt); duodenalt sår, angina pectoris (sällsynt); gastrointestinal blödning (mycket sällsynt) och vissa fall av svåra kräkningar på grund av esofagusruptur (ingen känd frekvens).

Hudirritation

I dubbelblinda kontrollerade kliniska prövningar var reaktioner på applikationsstället mestadels lätta till måttliga i allvarlighetsgrad. Incidensen av hudreaktioner på applikationsstället som ledde till utsättning av behandling var $\leq 2,3\%$ hos patienter som behandlades med Prometax depotplåster. Incidensen av hudreaktioner på applikationsstället som ledde till utsättning av behandling var högre i den asiatiska populationen, 4,9% i den kinesiska respektive 8,4% i den japanska populationen.

I två 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar mättes hudreaktionerna vid varje besök med hjälp av en skattningsskala. Hudirritation var mestadels lätt till måttlig i allvarlighetsgrad när det observerades hos patienter som behandlades med Prometax depotplåster. Det klassades som allvarligt hos $\leq 2,2\%$ av patienterna i dessa studier och hos $\leq 3,7\%$ av patienterna som behandlades med Prometax depotplåster i en japansk studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering av oralt rivastigmin har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen.

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarina symtom som observeras vid måttliga förgiftningar såsom mios, rodnad, matsmältningsrubbnings inklusive magsmärtor, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi, bronkospasm och ökad bronkiell sekretion, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, tårflöde, hypotension och hypersalivering.

I mer allvarliga fall kan nikotinliknande effekter utvecklas såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillestånd med möjlig dödlig utgång.

Efter marknadsgodkännandet har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirringstillstånd, högt blodtryck, hallucinationer och sjukdomskänsla. Överdoser med Prometax depotplåster pga felanvändning/doseringsfel (applicering av flera plåster samtidigt) har rapporterats efter marknadsföring och sällsynt i kliniska prövningar.

Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 3,4 timmar och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att alla Prometax depotplåster tas bort omedelbart. Inget ytterligare depotplåster skall ges

under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Initialt bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinerga nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkolin som frisätts av funktionellt intakta kolinerga neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinergt medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylkolinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40% inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor av oralt rivastigmin dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesterasaktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med oralt rivastigmin var jämförbar med hämningen som erhöles av AChE-aktiviteten.

Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av Prometax depotplåster hos patienter med Alzheimers demens har visats i en 24-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad grundstudie och i en öppen förlängningsstudie samt i en 48-veckors dubbelblind studie med jämförelsepreparat.

24-veckors placebokontrollerad studie

De studerade patienterna i den placebokontrollerade studien hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10-20. Effekten har fastställts med oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som använts med regelbundna intervall under 24-veckorsperioden. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomin att göra). 24-veckorsresultaten för de tre skattningsskalorna framgår av tabell 2.

Tabell 2

	Prometax depotplåster 9,5 mg/24 timmar	Prometax kapslar 12 mg/dag	Placebo
ITT-LOCF population	N = 251	N = 256	N = 282
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)

Utgångsvärde, medelvärde $\pm$ SD	27,0 $\pm$ 10,3	27,9 $\pm$ 9,4	28,6 $\pm$ 9,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor $\pm$ SD	-0,6 $\pm$ 6,4	-0,6 $\pm$ 6,2	1,0 $\pm$ 6,8
p-värde jämfört med placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Poäng, medelvärde $\pm$ SD	3,9 $\pm$ 1,20	3,9 $\pm$ 1,25	4,2 $\pm$ 1,26
p-värde jämfört med placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Utgångsvärde, medelvärde $\pm$ SD	50,1 $\pm$ 16,3	49,3 $\pm$ 15,8	49,2 $\pm$ 16,0
Förändring, medelvärde vid 24 veckor $\pm$ SD	-0,1 $\pm$ 9,1	-0,5 $\pm$ 9,5	-2,3 $\pm$ 9,4
p-värde jämfört med placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ jämfört med placebo

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

¹ Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och värde vid baslinjen som kovariat. En ändring i negativ riktning av ADAS-Cog tyder på förbättring. En ändring i positiv riktning av ADCS-ADL tyder på förbättring.

² Baserat på CMH-test (van Elteren test) blockering för land. ADCS-CGIC-poäng <4 tyder på förbättring.

Resultaten för de patienter som svarat kliniskt relevant på behandlingen i den placebokontrollerade 24-veckorsstudien framgår av tabell 3. Kliniskt relevant förbättring definierades på förhand som minst 4 punkters förbättring enligt ADAS-Cog, ingen försämring enligt ADCS-CGIC och ingen försämring enligt ADCS-ADL.

Tabell 3

	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)		
	Prometax depotplåster 9,5 mg/24 timmar N = 251	Prometax kapslar 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF population			
Minst 4 poäng förbättring enligt ADAS-Cog och ingen försämring enligt ADCS-CGIC och ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-värde jämfört med placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ jämfört med placebo

Som antytts i kompartmentmodeller var exponeringen för Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster liknande den för en oral dos på 12 mg/dag.

48-veckors kontrollerad studie med aktivt jämförelsepreparat

De studerade patienterna i den kontrollerade studien med aktivt jämförelsepreparat hade ett initialt utgångsvärde för MMSE-poäng mellan 10-24. Studien var utformad att jämföra effekten av 13,3 mg/24 timmar depotplåster med 9,5 mg/24 timmar depotplåster under en 48-veckors dubbelblind behandlingsfas hos patienter med Alzheimers sjukdom som uppvisat funktionell och kognitiv nedsättning efter en initial 24-48 veckors öppen behandlingsfas med underhållsdosen 9,5 mg/24 timmar depotplåster. Funktionell nedsättning utvärderades av prövaren och kognitiv nedsättning definierades som en minskning av MMSE-poängen med >2 poäng från föregående besök

eller en minskning med >3 poäng från utgångsvärdet. Effekten har fastställts med ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga) och ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) som mäter instrumentella aktiviteter inkluderande upprätthållande av ekonomin, matlagning, inköp, förmåga att orientera sig i omgivningarna, förmåga att bli lämnad ensam. 48-veckorsresultaten för de två skattningsskalorna framgår av tabell 4.

Tabell 4

Population/Besök		Prometax 15 cm ² N = 265		Prometax 10 cm ² N = 271		Prometax 15 cm ²		Prometax 10 cm ²
		n	Medel -värde	n	Medel -värde	DLS M	95% CI	p-värde
ADAS-Cog								
LOCF	Utgångs- värde	264	34,4	268	34,9			
	DB- vecka 48	264	38,5	268	39,7			
	Förändring	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Utgångs- värde	265	27,5	271	25,8			
	Vecka 48	265	23,1	271	19,6			
	Förändring	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

CI – konfidensintervall

DLSM – difference in least square means (skillnad i minsta kvadratmedelvärde).

LOCF – Last Observation Carried Forward.

ADAS-cog scores: En negativ skillnad i DLSM indikerar större förbättring med Prometax 15 cm² jämfört med Prometax 10 cm².

ADCS-IADL scores: En positiv skillnad i DLSM indikerar större förbättring med Prometax 15 cm² jämfört med Prometax 10 cm².

N är antal patienter med en bedömning vid baseline (utgångsvärde, dvs. sista bedömningen i den initiala öppna fasen) och med åtminstone 1 bedömning efter baseline (för LOCF).

DLSM, 95% CI, och p-värdet är baserat på en ANCOVA (analysis of covariance) modell justerad för land och utgångsvärde för ADAS-cog poäng.

* p<0,05

Källa: Studie D2340-Tabell 11-6 och Tabell 11-7

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Prometax för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivastigmin från Prometax depotplåster absorberas långsamt. Efter den första dosen kan koncentrationer ses i plasma efter 0,5-1 timme. C_{max} uppnås efter 10-16 timmar. Efter att ha uppnått maximal nivå sjunker plasmakoncentrationerna långsamt under resten av 24-timmarsperioden efter appliceringen. Vid flerdosbehandling (såsom vid steady state), och när depotplåstret byts mot ett nytt, går plasmakoncentrationerna först ner långsamt under cirka 40 minuter i genomsnitt, tills absorptionen från det nypåsatte depotplåstret blir snabbare än eliminationen. Plasmanivåerna börjar sedan stiga igen för att på nytt uppnå maximal koncentration efter cirka 8 timmar. Vid steady state är dalnivåerna cirka 50% av de maximala nivåerna, i motsats till oral administrering, då koncentrationerna faller ner till praktiskt taget noll mellan doserna. Även om det är mindre uttalat än för den orala beredningsformen,

ökade exponeringen för rivastigmin ($C_{\max}$ och AUC) mer än proportionellt mot dos med en faktor om 2,6 och 4,9 vid doshöjning från 4,6 mg/24 timmar till 9,5 mg/24 timmar respektive till 13,3 mg/24 timmar. Fluktuationsindex (FI), ett mått på den relativa skillnaden mellan den maximala koncentrationen och dalkoncentrationen ($(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{avg}}$), var 0,58 för 4,6 mg/24 timmar depotplåster, 0,77 för 9,5 mg/24 timmar depotplåster och 0,72 för 13,3 mg/24 timmar depotplåster, vilket således visar på mycket mindre fluktuation mellan dalkoncentrationen och den maximala koncentrationen än för den orala beredningsformen (FI = 3,96 (6 mg/dag) och 4,15 (12 mg/dag)).

Dosen rivastigmin avgiven från depotplåstret under 24 timmar (mg/24 timmar) är inte direkt överensstämmande med mängden (mg) rivastigmin en kapsel innehåller avseende plasmakoncentrationen under 24 timmar.

De interindividuella variationerna i rivastigmins farmakokinetiska parametrar vid engångsdos (normaliserade till dos/kg kroppsvikt) var 43% ($C_{\max}$) och 49% (AUC_{0-24h}) efter transdermal administrering jämfört med 74% respektive 103% efter oral beredning. De interindividuella variationerna i en steady state-studie av Alzheimers demens var som högst 45% ($C_{\max}$) och 43% (AUC_{0-24h}) efter depotplåster applicerats, och 71% respektive 73% efter den orala beredningen givits.

Ett samband mellan exponering för aktiv substans vid steady state (rivastigmin och metaboliten NAP226-90) och kroppsvikt sågs hos patienter med Alzheimers demens. Jämfört med en patient som väger 65 kg skulle steady state-koncentrationerna av rivastigmin hos en patient som väger 35 kg vara cirka dubbelt så stor, medan de för en patient som väger 100 kg skulle vara cirka hälften så stora. Kroppsviktens påverkan på exponeringen för aktiv substans tyder på att särskild uppmärksamhet bör ägnas patienter med mycket låg kroppsvikt under upptitreringen (se avsnitt 4.4).

Exponeringen (AUC_{∞}) för rivastigmin (och metaboliten NAP226-90) var högst när depotplåstret applicerades på övre delen av ryggen, bröstet eller på överarmen och 20-30% lägre vid applicering på buken eller låret.

Det var ingen relevant ackumulering av rivastigmin eller metaboliten NAP226-90 i plasma hos patienter med Alzheimers sjukdom, förutom att plasmanivåerna var högre den andra dagen vid behandling med depotplåster än under den första dagen.

Distribution

Rivastigmin binds svagt till plasmaproteiner (cirka 40%). Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor omfattning, med en skenbar elimineringshalveringstid i plasma om cirka 3,4 timmar efter att depotplåstret avlägsnats. Eliminationen var begränsad beroende på absorptionstakten (flip-flop-kinetik), vilket förklarar den längre $t_{1/2}$ -tiden efter depotplåster (3,4 timmar) jämfört med oral eller intravenös administrering (1,4-1,7 timmar). Metabolismen sker primärt via kolinesteras-medierad hydrolys till metaboliten NAP226-90. *In vitro* visar denna metabolit minimal hämning av acetylkolinesteras (<10%).

Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras via följande cytochromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2B6. Som framgått av djurstudier är de främsta cytochrom-P450-isoenzymerna minimalt involverade i rivastigmins metabolism. Rivastigmins totala plasmaclearance var cirka 130 l/timme efter en intravenös dos om 0,2 mg och sjönk till 70 l/timme efter en intravenös dos om 2,7 mg, vilket överensstämmer med rivastigmins icke-linjära farmakokinetik på grund av eliminationsmättnad.

Metaboliten till moder- AUC_{∞} -förhållandet var cirka 0,7 efter administrering av depotplåster jämfört med 3,5 efter oral administrering, vilket tyder på att metabolism uppträder i mycket mindre omfattning

vid dermal behandling än vid oral behandling. Mindre NAP226-90 bildas efter applicering av depotplåster, förmodligen på grund av bristen på presystemisk metabolism (första-passage-metabolism via levern), i motsats till oral administrering.

Eliminering

Oförändrat rivastigmin har setts i spårämängder i urinen; utsöndring via njurarna är den främsta elimineringsvägen för metaboliterna vid behandling med depotplåster. Efter administrering av oralt ^{14}C -rivastigmin eliminerades det snabbt och i huvudsak fullständigt via njurarna (>90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av den administrerade dosen utsöndras via avföringen.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att nikotinanvändning ökar oralt clearance för rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter orala kapseldoser av rivastigmin upp till 12 mg/dag.

Särskilda populationer

Äldre

Åldern hade ingen påverkan på exponeringen för rivastigmin hos patienter med Alzheimers sjukdom, som fick behandling med Prometax depotplåster.

Nedsatt leverfunktion

Ingen studie har utförts av Prometax depotplåster på patienter med nedsatt leverfunktion. Efter oral administrering var rivastigmins $C_{\max}$ cirka 60% högre och AUC mer än dubbelt så högt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska studiepatienter.

Efter en oral enkeldos om 3 mg eller 6 mg var genomsnittligt oralt clearance för rivastigmin cirka 46-63% lägre hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (n=10, Child-Pugh score 5-12, biopsibekräftad) jämfört med hos friska försökspersoner (n=10).

Nedsatt njurfunktion

Ingen studie har utförts med Prometax depotplåster på patienter med nedsatt njurfunktion. Kreatininclearance visade ingen tydlig effekt på steady state-koncentrationer av rivastigmin eller dess metaboliter baserat på populationsanalys. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Orala och topikala toxicitetsstudier med upprepade doser till mus, råtta, kanin, hund och minigris visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Beroende på känsligheten i djurmodellerna var oral och topikal dosering i djurstudier begränsade.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester *in vitro* och *in vivo* förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en mer än 10^4 gånger högre dos än förutsedd klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller gentoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i orala och topikala studier på mus och i en oral studie på råtta vid den maximalt tolererade dosen. Exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var nästan likvärdig den hos människa med högsta doser av rivastigmin kapslar och depotplåster.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjölks hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I perorala studier med han- och honrättor observerades inga negativa effekter av rivastigmin på fertilitet eller fortplantningsförmåga varken hos föräldragenerationen eller hos avkomman. Specifika dermala studier på dräktiga djur har inte utförts.

Rivastigmin depotplåster var inte fototoxiska och ansågs vara icke-allergiframkallande. I vissa andra dermala toxicitetsstudier har en lätt hudirritation observerats hos laboratoriedjur, inklusive kontroller. Detta kan tyda på en eventuell risk för att Prometax depotplåster framkallar lätt erytem hos patienter.

En risk för lätt ögon-/slemhinneirritation av rivastigmin har identifierats i en studie på kanin. Patient/vårdgivare bör därför undvika kontakt med ögonen efter hantering av plåstret (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Plåsterfilm

Polyetentereftalatfilm, lackerad

Läkemedelsmatrix

Alfatokoferol

Poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat)

Akrylkopolymer

Häftmassa

Alfatokoferol

Silikonolja

Dimetikon

Skyddsfilm

Polyesterfilm belagd med fluoropolymer

6.2 Inkompatibiliteter

För att depotplåstrets självhäftande egenskaper inte skall påverkas skall inte kräm, lotion eller puder användas på hudområdet där läkemedlet skall appliceras.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara depotplåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Prometax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² och 27 mg/15 cm² depotplåster är individuellt packade i barnsäkra, värmeförseglade plåsterkuvert tillverkade av ett multilaminerat pappers/polyetylentereftalat/aluminium/polyakrylnitril (PAN)-material (papper/PET/alu/PAN) eller i värmeförseglade, barnresistenta plåsterkuvert tillverkade av flera lager kompositlaminat bestående av papper/polyetylentereftalat/polyeten/aluminium/polyamid (papper/PET/PE/alu/PA).

Finns i förpackningar om 7 eller 30 depotplåster och i multipelförpackning om 60 eller 90 depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Använda depotplåster skall vikas dubbelt, med den självhäftande sidan inåt, och läggas tillbaka i originalplåsterkuvertet samt därefter kastas på ett säkert sätt och utom syn- och räckhåll för barn. Ej använt eller använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar eller returneras till apotek.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster

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

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster

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

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 december 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 21 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Kapsel, hård

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Oral lösning

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Depotplåster

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) fastställa utbildningsmaterialet med behörig nationell myndighet.

MAH ska se till, efter diskussioner och i samråd med behöriga nationella myndigheter i varje medlemsstat där Prometax plåster marknadsförs, att alla läkare som förväntas förskriva Prometax plåster förses med ett informationspaket som innehåller följande delar:

- Produktresumén
- Påminnelsekort för patienten
- Instruktioner att förse patienter och vårdgivare med påminnelsekortet för patienten

Påminnelsekortet för patienten ska innehålla följande information:

- Ta av föregående dags plåster innan ETT nytt plåster sätts på.
- Använd endast ett plåster per dag.
- Klipp inte i plåstret.
- Pressa fast plåstret ordentligt på plats i åtminstone 30 sekunder med handflatan.
- Hur påminnelsekortet ska användas för att anteckna applicering och borttagande av plåster.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTER KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Prometax 1,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 kapsel innehåller 1,5 mg rivastigmin som vätetartratsalt.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/001	28 hårda kapslar
EU/1/98/092/002	56 hårda kapslar
EU/1/98/092/003	112 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 1,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prometax 1,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTER KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Prometax 3,0 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 kapsel innehåller 3,0 mg rivastigmin som vätetartratsalt.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/004	28 hårda kapslar
EU/1/98/092/005	56 hårda kapslar
EU/1/98/092/006	112 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 3,0 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prometax 3,0 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTER KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Prometax 4,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 kapsel innehåller 4,5 mg rivastigmin som vätetartratsalt.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/007	28 hårda kapslar
EU/1/98/092/008	56 hårda kapslar
EU/1/98/092/009	112 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 4,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prometax 4,5 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTER KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Prometax 6,0 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 kapsel innehåller 6,0 mg rivastigmin som vätetartratsalt.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Sväljes hela. Får ej krossas eller öppnas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/010	28 hårda kapslar
EU/1/98/092/011	56 hårda kapslar
EU/1/98/092/012	112 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 6,0 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prometax 6,0 mg hårda kapslar
rivastigmin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTER KARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Prometax 2 mg/ml oral lösning
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 2 mg rivastigmin som rivastigmin vätertartratsalt.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: natriumbensoat (E211), citronsyra, natriumcitrat, kinolingult (E104) och renat vatten.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning

50 ml

120 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd Prometax oral lösning inom 1 månad efter det flaskan har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvara flaskan stående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Prometax 2 mg/ml [enbart ytterkartong]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [enbart ytterkartong]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC [enbart ytterkartong]
SN [enbart ytterkartong]
NN [enbart ytterkartong]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 5 cm² innehåller 9 mg rivastigmin och avger 4,6 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 depotplåster
30 depotplåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/019	7 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INTERMEDIÄRKARTONG MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 5 cm² innehåller 9 mg rivastigmin och avger 4,6 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depotplåster. Delkomponent av en multipelförpackning. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/021	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 5 cm² innehåller 9 mg rivastigmin och avger 4,6 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipelförpackning: 60 (2 förpackningar om 30) depotplåster

Multipelförpackning: 90 (3 förpackningar om 30) depotplåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/021	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
PLÅSTERKUVERT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 depotplåster per plåsterkuvert

6. ÖVRIGT

Sätt på ett plåster per dag. Ta av föregående dags plåster innan ETT nytt plåster sätts på.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 10 cm² innehåller 18 mg rivastigmin och avger 9,5 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 depotplåster
30 depotplåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/023	7 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INTERMEDIÄRKARTONG FÖR MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 10 cm² innehåller 18 mg rivastigmin och avger 9,5 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depotplåster. Delkomponent av en multipelförpackning. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/025	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 10 cm² innehåller 18 mg rivastigmin och avger 9,5 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipelförpackning: 60 (2 förpackningar om 30) depotplåster

Multipelförpackning: 90 (3 förpackningar om 30) depotplåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/025	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
PLÅSTERKUVERT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 depotplåster per plåsterkuvert

6. ÖVRIGT

Sätt på ett plåster per dag. Ta av föregående dags plåster innan ETT nytt plåster sätts på.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 15 cm² innehåller 27 mg rivastigmin och avger 13,3 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 depotplåster
30 depotplåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/027	7 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 13,3 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INTERMEDIÄRKARTONG FÖR MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 15 cm² innehåller 27 mg rivastigmin och avger 13,3 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depotplåster. Delkomponent av en multipelförpackning. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/029	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Prometax 13,3 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depotplåster om 15 cm² innehåller 27 mg rivastigmin och avger 13,3 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: Lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipelförpackning: 60 (2 förpackningar om 30) depotplåster

Multipelförpackning: 90 (3 förpackningar om 30) depotplåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara plåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/092/029	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 depotplåster (plåsterkuvert: papper/PET/PE/alu/PA)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Prometax 13,3 mg/24 h

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
PLÅSTERKUVERT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Transdermal användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 depotplåster per plåsterkuvert

6. ÖVRIGT

Sätt på ett plåster per dag. Ta av föregående dags plåster innan ETT nytt plåster sätts på.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Prometax 1,5 mg hårda kapslar

Prometax 3,0 mg hårda kapslar

Prometax 4,5 mg hårda kapslar

Prometax 6,0 mg hårda kapslar

rivastigmin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Prometax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Prometax
3. Hur du tar Prometax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Prometax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Prometax är och vad det används för

Den aktiva substansen i Prometax är rivastigmin.

Rivastigmin hör till en grupp av substanser som kallas kolinesterashämmare. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens orsakad av Parkinsons sjukdom dör vissa nervceller i hjärnan. Det leder till låga nivåer av neurotransmittorn acetylkolin (ett ämne som gör att nervceller kan kommunicera med varandra). Rivastigmin verkar genom att blockera enzymerna som bryter ned acetylkolin (acetylkolinesteras och butyrylkolinesteras). Genom att blockera dessa enzymer ökar Prometax acetylkolinnivåerna i hjärnan, och hjälper på så sätt till att minska symtomen av Alzheimers sjukdom och demens orsakad av Parkinsons sjukdom.

Prometax används för behandling av vuxna patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens, en fortskridande hjärnsjukdom som gradvis påverkar minne, intellektuell förmåga och beteende. Kapslarna och den orala lösningen kan också användas för behandling av demens hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Prometax

Ta inte Prometax

- om du är allergisk mot rivastigmin (den aktiva substansen i Prometax) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du får en hudreaktion som sprids utanför plåstrets storlek, om en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. blåsor, ökande hudinflammation, svullnad) och om den inte förbättras inom 48 timmar efter att depotplåstret tagits bort.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och ta inte Prometax.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Prometax:

- om du har, eller någon gång har haft, hjärtsjukdom som t.ex. oregelbundna eller långsamma hjärtslag, QTc-förlängning eller familjehistoria med QTc-förlängning, torsades de pointes eller har låg nivå i blodet av kalium och magnesium.
- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
- om du har, eller någon gång har haft, svårigheter med att urinera.
- om du har, eller någon gång har haft, kramper.
- om du har, eller någon gång har haft, astma eller allvarliga luftvägsbesvär.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt njurfunktion.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt leverfunktion.
- om du lider av skakningar.
- om du har låg kroppsvikt.
- om du får reaktioner från mage eller tarm som t.ex. illamående, kräkningar och diarré. Du kan bli uttorkad (förlora för mycket vätska) om kräkningar eller diarré pågår under en längre tid.

Om något av ovanstående stämmer in på dig kan din läkare behöva kontrollera dig noggrannare när du behandlas med detta läkemedel.

Om du inte har tagit Prometax under mer än tre dagar, ta då inte nästa dos förrän du har talat med din läkare.

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Prometax för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

Andra läkemedel och Prometax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Prometax bör inte ges samtidigt med andra läkemedel som har liknande effekt som Prometax. Prometax kan påverka andra antikolinergiska läkemedel (läkemedel mot magkramper eller krampanfall, läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom eller läkemedel för att förhindra åksjuka).

Prometax bör inte ges samtidigt med metoklopramid (ett läkemedel som används för att lindra eller förhindra illamående eller kräkningar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. stela leder eller skakningar i händerna.

Om du ska opereras ska du tala om för läkaren att du tar Prometax innan du får bedövningsmedel eller narkos, eftersom Prometax kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande medel under narkos.

Försiktighet ska iakttas när Prometax tas samtidigt med betablockerare (läkemedel såsom atenolol mot högt blodtryck, kärlkramp och andra hjärtsjukdomar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. långsammare hjärtslag (bradykardi), vilket kan leda till svimning eller medvetlöshet.

Försiktighet ska iakttas när Prometax tas samtidigt med andra läkemedel som kan påverka hjärtrytmen eller det elektriska systemet i hjärtat (QT-förlängning).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid måste nyttan av att använda Prometax vägas mot de eventuella effekterna för ditt ofödda barn. Prometax ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Du ska inte amma när du står på behandling med Prometax.

Körförmåga och användning av maskiner

Läkaren kommer att tala om för dig om du kan köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt när du har denna sjukdom. Prometax kan förorsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller då dosen höjs. Om du känner dig yr eller sömnig, kör inte bil, använd inte maskiner och utför inte några andra uppgifter som kräver din uppmärksamhet.

3. Hur du tar Prometax

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur startar man behandlingen

Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos Prometax du ska ta.

- Behandlingen påbörjas vanligen med en låg dos.
- Läkaren kommer att gradvis öka dosen beroende på vilken effekt du får av behandlingen.
- Högsta dos är 6,0 mg två gånger dagligen.

Din läkare kommer att regelbundet utvärdera om behandlingen har önskad effekt. Din läkare kommer också att kontrollera din vikt under behandlingen med denna medicin.

Om du inte har tagit Prometax på mer än tre dagar, ta inte nästa dos innan du har talat med din läkare.

Hur du tar läkemedlet

- Tala om för din vårdgivare att du tar Prometax.
- För att medicinen ska göra nytta, ta den varje dag.
- Ta Prometax två gånger per dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen, tillsammans med mat.
- Svälj kapslarna hela tillsammans med vätska.
- Öppna eller krossa inte kapslarna.

Om du har tagit för stor mängd av Prometax

Om du oavsiktligt har tagit mer Prometax än avsett, tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk hjälp. En del patienter som av misstag har intagit för mycket Prometax har blivit illamående och fått kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtrytm och svimning kan också förekomma.

Om du har glömt att ta Prometax

Om du glömt att ta en dos Prometax, vänta till nästa doseringstillfälle och ta då nästa dos på den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det är troligt att du får en del biverkningar, framför allt när du påbörjar behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid läkemedlet.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Yrsel
- Minskad aptit
- Problem med magen som t.ex. illamående, kräkningar och diarré

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Svettning
- Huvudvärk
- Halsbränna
- Viktförlust
- Magont
- Känsla av upprördhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet eller känsla av förvirring
- Minskad aptit
- Mardrömmar
- Sömnighet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Depression
- Sömnsvårigheter
- Svimning och att oavsiktligt falla
- Förhöjda levervärden

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Ont i bröstet
- Hudutslag, klåda
- Kramper (anfall)
- Mag- eller tarmsår

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Högt blodtryck
- Urinvägsinfektion
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Störningar i hjärtrytmerna (både snabb och långsam hjärtrytm)
- Mag-tarmblödning (visar sig som blod i avföringen eller vid kräkning)
- Inflammation i bukspottkörteln (tecken på det innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Kraftig kräkning som kan leda till bristningar i matstrupen
- Uttorkning (vätskeförlust)
- Rubbningar i leverfunktionen (gulfärgad hud, gulfärgade ögonvitor, onormalt mörk urin eller oförklarligt illamående, oförklarlig kräkning, trötthet och aptitförlust)
- Aggressivitet, känsla av rastlöshet
- Oregelbunden hjärtrytm
- Pisa-syndrom (ett tillstånd som omfattar ofrivillig muskelsammandragning med onormal böjning av kroppen och huvudet i sidled)

Patienter med demens med Parkinsons sjukdom

Dessa patienter får oftare vissa biverkningar. De får också vissa ytterligare biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Darrighet
- Ramla oavsiktligt

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Rastlöshet
- Långsam och snabb hjärtrytm
- Sömnsvårigheter
- För mycket saliv och uttorkning
- Onormalt långsamma eller okontrollerade rörelser
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig och muskelsvaghet
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Depression
- Högt blodtryck

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Oregelbunden hjärtrytm och dålig kontroll av rörelser
- Lågt blodtryck

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Pisa-syndrom (ett tillstånd som omfattar ofrivillig muskelsammandragning med onormal böjning av kroppen och huvudet i sidled)
- Hudutslag

Ytterligare biverkningar som har setts med Prometax depotplåster och som kan inträffa med kapslarna:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Feber
- Svår förvirring
- Urininkontinens (oförmåga att hålla tillbaka urinen)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Hyperaktivitet (hög aktivitet, rastlöshet)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allergisk reaktion där plåstret har suttit, som t.ex. blåsor eller hudinflammation

Om du får någon av dessa biverkningar ska du ta kontakt med din läkare eftersom du kan behöva medicinsk hjälp.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Prometax ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30°C.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivastigmin vätetartrat.
- Övriga innehållsämnen är hypromellos, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid, gelatin, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), titandioxid (E171) och shellack.

Varje Prometax 1,5 mg kapsel innehåller 1,5 mg rivastigmin.

Varje Prometax 3,0 mg kapsel innehåller 3,0 mg rivastigmin.

Varje Prometax 4,5 mg kapsel innehåller 4,5 mg rivastigmin.

Varje Prometax 6,0 mg kapsel innehåller 6,0 mg rivastigmin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Prometax 1,5 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med gult lock och gul underdel med röd inskrift "ENA 713 1,5 mg" på underdelen.
- Prometax 3,0 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med orange lock och orange underdel med röd inskrift "ENA 713 3 mg" på underdelen.
- Prometax 4,5 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och röd underdel med vit inskrift "ENA 713 4,5 mg" på underdelen.
- Prometax 6,0 mg hårda kapslar innehåller ett benvitt till svagt gulfärgat pulver i kapsel med rött lock och orange underdel med röd inskrift "ENA 713 6 mg" på underdelen.

Dessa är förpackade i blisters, tillgängligt i tre olika förpackningsstorlekar (28, 56 och 112 kapslar).

Alla förpackningsstorlekar kanske inte marknadsförs i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanien

Tillverkare

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Almirall, S.A.

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till användaren

Prometax 2 mg/ml oral lösning rivastigmin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Prometax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Prometax
3. Hur du tar Prometax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Prometax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Prometax är och vad det används för

Den aktiva substansen i Prometax är rivastigmin.

Rivastigmin hör till en grupp av substanser som kallas kolinesterashämmare. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens orsakad av Parkinsons sjukdom dör vissa nervceller i hjärnan. Det leder till låga nivåer av neurotransmittorn acetylkinolin (ett ämne som gör att nervceller kan kommunicera med varandra). Rivastigmin verkar genom att blockera enzymerna som bryter ned acetylkinolin (acetylkinolinesteras och butyrylkinolinesteras). Genom att blockera dessa enzymer ökar Prometax acetylkinolinnivåerna i hjärnan, och hjälper på så sätt till att minska symtomen av Alzheimers sjukdom och demens orsakad av Parkinsons sjukdom.

Prometax används för behandling av vuxna patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens, en fortskridande hjärnsjukdom som gradvis påverkar minne, intellektuell förmåga och beteende. Kapslarna och den orala lösningen kan också användas för behandling av demens hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Prometax

Ta inte Prometax

- om du är allergisk mot rivastigmin (den aktiva substansen i Prometax) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du får en hudreaktion som sprids utanför plåstrets storlek, om en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. blåsor, ökande hudinflammation, svullnad) och om den inte förbättras inom 48 timmar efter att depotplåstret tagits bort.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och ta inte Prometax.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Prometax:

- om du har, eller någon gång har haft, hjärtsjukdom som t.ex. oregelbundna eller långsamma hjärtslag, QTc-förlängning eller familjehistoria med QTc-förlängning, torsades de pointes eller

- har låg nivå i blodet av kalium och magnesium.
- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
 - om du har, eller någon gång har haft, svårigheter med att urinera.
 - om du har, eller någon gång har haft, kramper.
 - om du har, eller någon gång har haft, astma eller allvarliga luftvägsbesvär.
 - om du har, eller någon gång har haft, nedsatt njurfunktion.
 - om du har, eller någon gång har haft, nedsatt leverfunktion.
 - om du lider av skakningar.
 - om du har låg kroppsvikt.
 - om du får reaktioner från mage eller tarm som t.ex. illamående, kräkningar och diarré. Du kan bli uttorkad (förlora för mycket vätska) om kräkningar eller diarré pågår under en längre tid.
- Om något av ovanstående stämmer in på dig kan din läkare behöva kontrollera dig noggrannare när du behandlas med detta läkemedel.

Om du inte har tagit Prometax under mer än tre dagar, ta då inte nästa dos förrän du har talat med din läkare.

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Prometax för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

Andra läkemedel och Prometax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Prometax bör inte ges samtidigt med andra läkemedel som har liknande effekt som Prometax. Prometax kan påverka andra antikolinergiska läkemedel (läkemedel mot magkramper eller krampanfall, läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom eller läkemedel för att förhindra åksjuka).

Prometax bör inte ges samtidigt med metoklopramid (ett läkemedel som används för att lindra eller förhindra illamående eller kräkningar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. stela leder eller skakningar i händerna.

Om du ska opereras ska du tala om för läkaren att du tar Prometax innan du får bedövningsmedel eller narkos, eftersom Prometax kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande medel under narkos.

Försiktighet ska iakttas när Prometax tas samtidigt med betablockerare (läkemedel såsom atenolol mot högt blodtryck, kärlkramp och andra hjärtsjukdomar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. långsammare hjärtslag (bradykardi), vilket kan leda till svimning eller medvetlöshet.

Försiktighet ska iakttas när Prometax tas samtidigt med andra läkemedel som kan påverka hjärtrytmen eller det elektriska systemet i hjärtat (QT-förlängning).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid måste nyttan av att använda Prometax vägas mot de eventuella effekterna för ditt ofödda barn. Prometax ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Du ska inte amma när du står på behandling med Prometax.

Körförmåga och användning av maskiner

Läkaren kommer att tala om för dig om du kan köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt när du har denna sjukdom. Prometax kan förorsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller då dosen höjs. Om du känner dig yr eller sömnhet, kör inte bil, använd inte maskiner och utför inte

några andra uppgifter som kräver din uppmärksamhet.

Prometax innehåller natriumbensoat (E211) och natrium

Ett av innehållsämnen i Prometax oral lösning är natriumbensoat (E211). Bensoesyra är lätt irriterande för hud, ögon och slemhinnor. Detta läkemedel innehåller 3 mg natriumbensoat (E211) per 3 ml oral lösning.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Prometax

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur startar man behandlingen

Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos Prometax du ska ta.

- Behandlingen påbörjas vanligen med en låg dos.
- Läkaren kommer att gradvis öka dosen beroende på vilken effekt du får av behandlingen.
- Högsta dos är 6,0 mg två gånger dagligen.

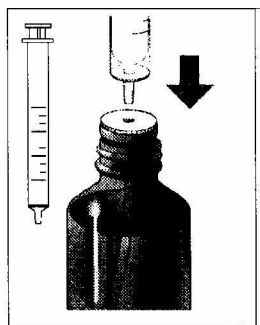
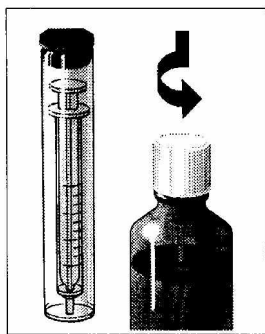
Din läkare kommer att regelbundet utvärdera om behandlingen har önskad effekt. Din läkare kommer också att kontrollera din vikt under behandlingen med denna medicin.

Om du inte har tagit Prometax på mer än tre dagar, ta inte nästa dos innan du har talat med din läkare.

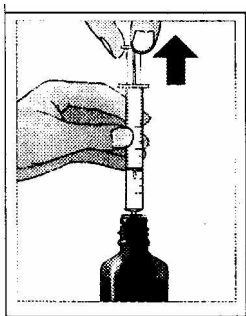
Hur du tar läkemedlet

- Tala om för din vårdgivare att du tar Prometax.
- För att medicinen ska göra nytta, ta den varje dag.
- Ta Prometax två gånger per dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen, tillsammans med mat.

Hur du använder läkemedlet

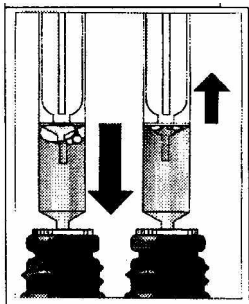


1. Hur flaskan och sprutan förbereds
 - Ta ut sprutan ur skyddshylsan.
 - Öppna flaskan genom att trycka ner den barnsäkra skruvkorken och vrida motsols.
2. Hur sprutan sätts i flaskan
 - Tryck ned sprutspetsen i hålet i den vita proppen.



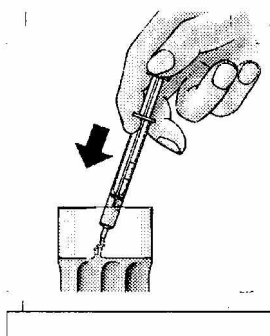
3. Hur sprutan fylls

- Dra upp sprutkolven tills den når rätt graderingsstreck för dosen som din läkare har förskrivit.



4. Hur bubblor avlägsnas

- Tryck ned och dra upp kolven några gånger så att eventuella stora bubblor avlägsnas.
- Om några få mindre bubblor finns kvar har det ingen betydelse och kommer inte att påverka dosmängden.
- Kontrollera att dosen fortfarande är rätt.
- Ta sedan bort sprutan från flaskan.



5. Hur läkemedlet tas

- Drink läkemedlet direkt ur sprutan.
- Du kan också blanda ut läkemedlet i ett glas vatten. Rör om och drink hela blandningen.



6. Efter användning av sprutan

- Torka av utsidan av sprutan med en ren servett.
- Lägg sedan tillbaka sprutan i skyddshylsan.
- Sätt på den barnsäkra skruvkorken igen och stäng ordentligt.

Om du har tagit för stor mängd av Prometax

Om du oavsiktligt har tagit mer Prometax än avsett, tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk hjälp. En del patienter som av misstag har intagit för mycket Prometax har blivit illamående och fått kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtrytm och svimning kan också förekomma.

Om du har glömt att ta Prometax

Om du glömt att ta en dos Prometax, vänta till nästa doseringstillfälle och ta då nästa dos på den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få

dem.

Det är troligt att du får en del biverkningar, framför allt när du påbörjar behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid läkemedlet.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Yrsel
- Minskad aptit
- Problem med magen som t.ex. illamående, kräkningar och diarré

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Svettning
- Huvudvärk
- Halsbränna
- Viktförlust
- Magont
- Känsla av upprördhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet eller känsla av förvirring
- Minskad aptit
- Mardrömmar
- Sömnighet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Depression
- Sömnsvårigheter
- Svimning och att oavsiktligt falla
- Förhöjda levervärden

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Ont i bröstet
- Hudutslag, klåda
- Kramper (anfall)
- Mag- eller tarmsår

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Högt blodtryck
- Urinvägsinfektion
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Störningar i hjärtrytm (både snabb och långsam hjärtrytm)
- Mag-tarmblödning (visar sig som blod i avföringen eller vid kräkning)
- Inflammation i bukspottkörteln (tecken på det innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Kraftig kräkning som kan leda till bristningar i matstruben
- Uttorkning (vätskeförlust)
- Rubbningar i leverfunktionen (gulfärgad hud, gulfärgade ögonvitor, onormalt mörk urin eller oförklarligt illamående, oförklarlig kräkning, trötthet och aptitförlust)
- Aggressivitet, känsla av rastlöshet
- Oregelbunden hjärtrytm

- Pisa-syndrom (ett tillstånd som omfattar ofrivillig muskelsammandragning med onormal böjning av kroppen och huvudet i sidled)

Patienter med demens med Parkinsons sjukdom

Dessa patienter får oftare vissa biverkningar. De får också vissa ytterligare biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Darrighet
- Ramla oavsiktligt

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Rastlöshet
- Långsam och snabb hjärtrytm
- Sömnsvårigheter
- För mycket saliv och uttorkning
- Onormalt långsamma eller okontrollerade rörelser
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig och muskelsvaghet
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Depression
- Högt blodtryck

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Oregelbunden hjärtrytm och dålig kontroll av rörelser
- Lågt blodtryck

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Pisa-syndrom (ett tillstånd som omfattar ofrivillig muskelsammandragning med onormal böjning av kroppen och huvudet i sidled)
- Hudutslag

Ytterligare biverkningar som har setts med Prometax depotplåster och som kan inträffa med den orala lösningen:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Feber
- Svår förvirring
- Urininkontinens (oförmåga att hålla tillbaka urinen)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Hyperaktivitet (hög aktivitet, rastlöshet)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allergisk reaktion där plåstret suttit, som t.ex. blåsor eller hudinflammation

Om du får någon av dessa biverkningar ska du ta kontakt med din läkare eftersom du kan behöva medicinsk hjälp.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Prometax ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
- Förvara flaskan stående.
- Använd Prometax oral lösning inom 1 månad efter det flaskan har öppnats.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivastigmin väteatratsalt. En ml innehåller rivastigmin väteatratsalt motsvarande rivastigmin 2,0 mg.
- Övriga innehållsämnen är natriumbensoat (E211), citronsyra, natriumcitrat, kinolingult (E104) och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Prometax oral lösning tillhandahålls i 50 ml och 120 ml som en klar, gulaktig lösning (2,0 mg/ml) i en bärnstensfärgad glasflaska med barnsäkert lock. Inne i glasflaskan finns ett smalt plaströr som sitter fast i en självhäftande propp i flaskhalsen. Med den orala lösningen följer en doseringsspruta i plastbehållare.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till användaren

Prometax 4,6 mg/24 timmar depotplåster

Prometax 9,5 mg/24 timmar depotplåster

Prometax 13,3 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Prometax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Prometax
3. Hur du använder Prometax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Prometax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Prometax är och vad det används för

Den aktiva substansen i Prometax är rivastigmin.

Rivastigmin tillhör en klass substanser som kallas kolinesterashämmare. Hos patienter med Alzheimers demens dör vissa nervceller i hjärnan. Det leder till låga nivåer av neurotransmittorn acetylcholin (ett ämne som gör att nervceller kan kommunicera med varandra). Rivastigmin verkar genom att blockera enzymerna som bryter ned acetylcholin (acetylcholinesteras och butyrylcholinesteras). Genom att blockera dessa enzymer ökar Prometax acetylcholin-nivåerna i hjärnan, och hjälper på så sätt till att minska symtomen av Alzheimers sjukdom.

Prometax används för behandling av vuxna patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens, en fortskridande hjärnsjukdom som gradvis påverkar minne, intellektuell förmåga och beteende.

2. Vad du behöver veta innan du använder Prometax

Använd inte Prometax

- om du är allergisk mot rivastigmin (den aktiva substansen i Prometax) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du någon gång har haft en allergisk reaktion mot en liknande typ av läkemedel (karbamatderivat).
- om du får en hudreaktion som sprids utanför plåstrets storlek, om en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. blåsor, ökande hudinflammation, svullnad) och om den inte förbättras inom 48 timmar efter att depotplåstret tagits bort.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och använd inte Prometax depotplåster.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Prometax:

- om du har, eller någon gång har haft, hjärtsjukdom som t.ex. oregelbundna eller långsamma hjärtslag, QTc-förlängning eller familjehistoria med QTc-förlängning, torsades de pointes eller har låg nivå i blodet av kalium och magnesium.
- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
- om du har, eller någon gång har haft, svårigheter med att urinera.
- om du har, eller någon gång har haft, kramper.
- om du har, eller någon gång har haft, astma eller svåra problem med andningsvägarna.
- om du lider av skakningar.
- om du har låg kroppsvikt.
- om du får reaktioner från mage eller tarm som t.ex. illamående, kräkningar och diarré. Du kan bli uttorkad (förlora för mycket vätska) om kräkningar eller diarré pågår under en längre tid.
- om du har nedsatt leverfunktion.

Om något av ovanstående stämmer in på dig kan din läkare behöva kontrollera dig noggrannare när du behandlas med detta läkemedel.

Om du inte har använt ett plåster på mer än tre dagar, sätt inte på ett nytt förrän du har talat med din läkare.

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Prometax för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

Andra läkemedel och Prometax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Prometax kan påverka andra antikolinergiska läkemedel av vilka några är läkemedel mot magkramper eller krampanfall (t.ex. dicyklomin), läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom (t.ex. amantadin) eller läkemedel för att förhindra åksjuka (t.ex. difenhydramin, skopolamin, meklozin).

Prometax Plåster bör inte ges samtidigt med metoklopramid (ett läkemedel som används för att lindra eller förhindra illamående eller kräkningar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. stela leder eller skakningar i händerna.

Om du ska opereras medan du använder Prometax depotplåster, tala om för din läkare att du använder läkemedlet, eftersom Prometax depotplåster kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande läkemedel under narkos.

Försiktighet ska iakttas när Prometax Plåster tas samtidigt med betablockerare (läkemedel såsom atenolol mot högt blodtryck, kärlkramp och andra hjärtsjukdomar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. långsammare hjärtslag (bradykardi), vilket kan leda till svimning eller medvetslöshet.

Försiktighet ska iakttas när Prometax tas samtidigt med andra läkemedel som kan påverka hjärtrytmen eller det elektriska systemet i hjärtat (QT-förlängning).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid måste nyttan av att använda Prometax vägas mot de eventuella effekterna för ditt ofödda barn. Prometax ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Du ska inte amma när du står på behandling med Prometax depotplåster.

Körförmåga och användning av maskiner

Läkaren kommer att tala om för dig om du kan köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt när du har denna sjukdom. Prometax depotplåster kan orsaka svimningsanfall eller du kan känna dig mycket förvirrad. Om det känns som om du skulle svimma eller om du känner dig förvirrad, kör inte bil, använd inte maskiner och utför inte några andra uppgifter som kräver din uppmärksamhet.

3. Hur du använder Prometax

Använd alltid Prometax depotplåster enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

VIKTIGT:

- **Ta av föregående dags plåster innan ETT nytt plåster sätts på.**
- **Använd endast ett plåster per dag.**
- **Klipp inte plåstret i bitar.**
- **Plåstret ska tryckas fast hårt med handflatan i åtminstone 30 sekunder.**

Hur startar man behandlingen

Läkaren kommer att tala om för dig vilket Prometax depotplåster som är lämpligast för dig.

- Behandlingen påbörjas vanligen med Prometax 4,6 mg/24 timmar.
- Vanlig rekommenderad daglig dos är Prometax 9,5 mg/24 timmar per dag. Om denna dos tolereras väl kan läkaren öka dosen till Prometax 13,3 mg/24 timmar.
- Använd endast ett Prometax plåster i taget och byt ut plåstret mot ett nytt efter 24 timmar.

Under behandlingens gång kan läkaren behöva justera dosen för att anpassa den efter dina individuella behov.

Om du inte har använt något plåster på mer än tre dagar, sätt inte på nästa plåster innan du har talat med din läkare. Behandlingen med depotplåster kan återupptas med samma dos om behandlingen endast varit avbruten under högst tre dagar. I annat fall kommer läkaren att starta om behandlingen med Prometax 4,6 mg/24 timmar.

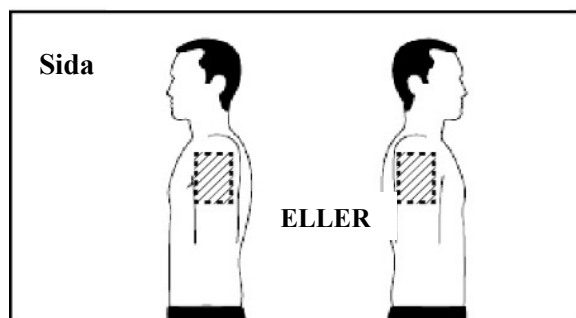
Prometax kan användas med mat, dryck och alkohol.

Var ska ditt Prometax depotplåster fästas?

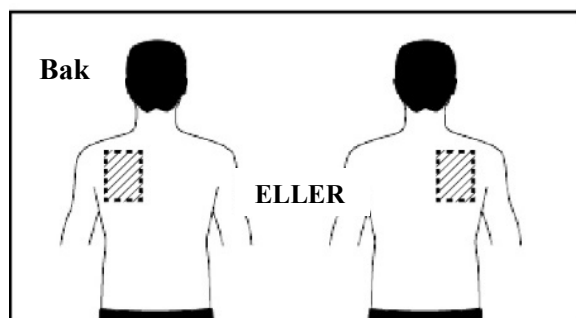
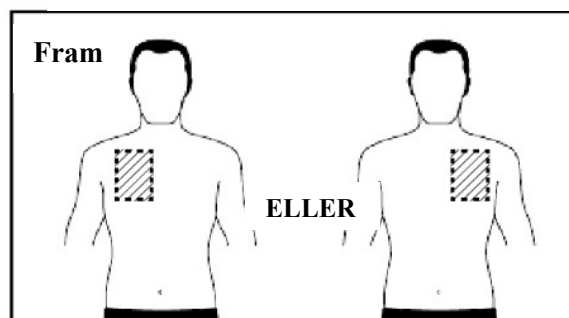
- Innan du fäster plåstret, se till att huden är ren, torr och hårfri, fri från puder, olja, fuktighetskräm eller lotion, som kan göra att plåstret inte fäster ordentligt på huden, fri från rispor, utslag och/eller irritation.
- **Om du redan använder plåster, tar du bort det du har på dig innan du sätter på ett nytt.** Om du har flera plåster samtidigt fästade på kroppen kan du få en alltför hög dos av läkemedlet, vilket potentiellt kan vara farligt.
- Fäst **ETT** plåster per dag på **ENDAST ETT** av de möjliga ställena som visas i följande diagram:
 - vänster överarm **eller** höger överarm
 - vänster **eller** höger sida av övre delen av bröstkorgen (**undvik själva bröstet**)
 - vänster **eller** höger sida av övre delen av ryggen
 - vänster **eller** höger sida av nedre delen av ryggen

Ta av föregående dags plåster efter 24 timmar innan ETT nytt plåster sätts på ENDAST ETT av följande möjliga ställen.

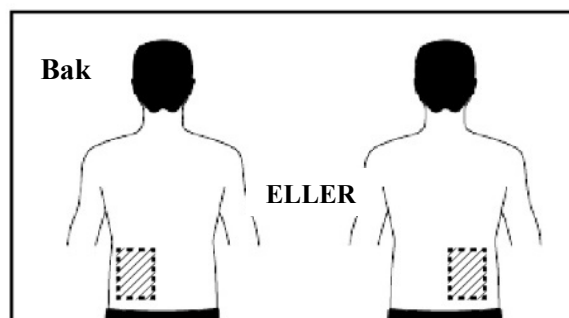
Vänster eller höger överarm



Vänster eller höger sida av bröstet



Vänster eller höger övre del av ryggen



Vänster eller höger nedre del av ryggen

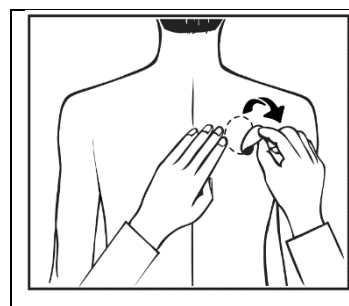
När du byter plåster måste du ta bort föregående dags plåster innan du fäster det nya plåstret på ett nytt ställe på huden varje gång (t ex på höger sida av kroppen en dag, på vänster sida nästa dag, på övre delen av kroppen en dag, på undre delen av kroppen nästa dag). Sätt inte ett nytt plåster på samma hudyta två gånger inom 14 dagar.

Hur ska ditt Prometax depotplåster fästas?

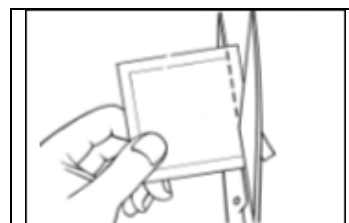
Prometax plåster är tunna, ogenomskinliga plastplåster som fästes på huden. Varje plåster ligger förseglat i ett plåsterkuvert, som skyddar det tills det sätts på. Öppna inte plåsterkuvertet och ta inte ut plåstret förrän strax innan du ska sätta på det.

Om du redan använder plåster, tar du försiktigt bort det du har på dig innan du sätter på ett nytt.

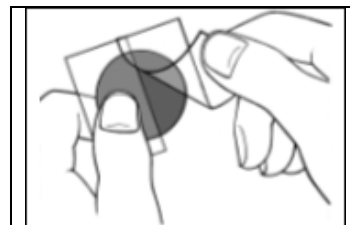
Patienter som påbörjar behandling för första gången eller som börjar om med Prometax efter avbrott i behandlingen, vänligen börja vid nästa bild.



- Varje plåster är individuellt förpackat i ett förseglat plåsterkuvert. Öppna plåsterkuvertet endast när du är redo att sätta på plåstret. Klipp upp plåsterkuvertet längs den streckade linjen och ta ur plåstret från plåsterkuvertet.



- En skyddande film täcker den självhäftande sidan av plåstret.
Dra av ena sidan av skyddsfilmen och ta inte på den självhäftande delen av plåstret med fingrarna.



- Fäst den självhäftande sidan av plåstret på övre eller undre delen av ryggen, överarmen eller bröstkorgen, och dra sedan av den andra delen av skyddsfilmen.



- Pressa sedan fast plåstret ordentligt på plats i åtminstone 30 sekunder med handflatan och se till att kanterna fäster ordentligt.



Om det är till hjälp kan du skriva t.ex. vilken veckodag det är med en tunn kulspeppenna på plåstret.

Plåstret ska användas hela tiden tills det är dags att byta till ett nytt. Försök gärna hitta olika platser att fästa plåstren på, platser som känns bekväma för dig och där kläderna inte skaver mot plåstret.

Hur tar man bort sitt Prometax depotplåster?

Ta försiktigt tag i ena kanten på plåstret och dra långsamt bort det från huden. Om rester av häftmassa finns kvar på huden kan du fukta området med varmt vatten och mild tvål eller använda babyolja för att ta bort dem. Alkohol eller andra upplösande vätskor (nagellacksborttagningsmedel eller andra lösningsmedel) ska inte användas.

Du ska tvätta händerna med tvål och vatten när plåstret har tagits bort. Om plåstret kommer i kontakt med ögonen, eller om ögonen blir röda efter hantering av plåstret, skölj omedelbart med rikligt med vatten och kontakta läkare om symtomen inte försvinner.

Kan man använda sitt Prometax depotplåster när man badar, simmar eller solar?

- Bad, simning eller duschning bör inte påverka plåstret. Se till att plåstret inte lossnar vid sådana tillfällen.
- Utsätt inte plåstret för yttre värmekällor (t ex överdrivet solande, bastu, solarium) under en längre tid.

Vad gör man om Prometax depotplåster faller av?

Om ett plåster faller av, sätt på ett nytt för resten av dagen, byt sedan till nytt igen vid den vanliga tiden nästa dag.

När och hur länge ska man använda sitt Prometax depotplåster?

- För att ha nytta av din behandling måste du sätta på ett nytt plåster varje dag, helst vid samma tid varje dag.
- Använd endast ett plåster i taget och byt ut plåstret mot ett nytt efter 24 timmar.

Om du har använt för stor mängd av Prometax

Om du oavsiktligt sätter på mer än ett plåster, ta av alla plåstren från huden och tala om för läkaren att du av misstag satt på mer än ett plåster. Du kan behöva läkartillsyn. Vissa människor, som oavsiktligt har använt för mycket Prometax, har känt sig illamående, kräkt, eller fått diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtfrekvens och svimningsanfall kan också inträffa.

Om du har glömt att använda Prometax

Om du upptäcker att du har glömt att sätta på ett plåster, sätt på ett nytt omedelbart. Du kan sätta på nästa plåster i vanlig tid nästa dag. Sätt inte på två plåster för att kompensera för ett glömt plåster.

Om du slutar att använda Prometax

Tala med läkare eller apotekspersonal om du slutar att använda plåstret.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Prometax depotplåster orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det är troligt att du får en del biverkningar, framför allt när du påbörjar behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid läkemedlet.

Ta av plåstret och kontakta omedelbart din läkare om du får någon av följande biverkningar som kan bli allvarliga:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Aptitförlust
- Yrsel
- Känsla av upprördhet
- Urininkontinens (oförmåga att hålla tillbaka urinen)
- Urinvägsinfektion
- Oro
- Depression
- Förvirringstillstånd
- Huvudvärk
- Svimning
- Problem med magen som t.ex. illamående, kräkningar och diarré
- Halsbränna
- Magont
- Utslag
- Allergisk reaktion där plåstret har suttit, som t.ex. blåsor eller hudinflammation
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Viktförlust
- Feber

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Störningar i hjärtrytmen (både snabba och långsamma hjärtslag)
- Magsår
- Uttorkning (vätskeförlust)
- Hyperaktivitet (hög aktivitet, rastlöshet)
- Aggressivitet

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Fall

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Stelhet i armar eller ben och skakningar i händer

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom – som t.ex. darrighet, stelhet, släpande gång
- Inflammation i bukspottkörteln (symtomen innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Snabb eller oregelbunden hjärtrytm
- Högt blodtryck
- Kramper (anfall)
- Rubbningar i leverfunktionen (gulfärgad hud, gulfärgade ögonvitor, onormalt mörk urin eller oförklarligt illamående, oförklarlig kräkning, trötthet och aptitförlust)
- Förhöjda levervärden
- Känsla av rastlöshet
- Mardrömmar
- Pisa-syndrom (ett tillstånd som omfattar ofrivillig muskelsammandragning med onormal böjning av kroppen och huvudet i sidled)
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Darrighet
- Sömnighet
- Hudutslag, klåda
- Hudrodnad
- Blåsor

Ta av plåstret och kontakta omedelbart din läkare om du får någon av ovanstående biverkningar.

Ytterligare biverkningar som har setts med Prometax kapslar eller oral lösning och som kan inträffa med plåstret:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- För mycket saliv
- Rastlöshet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet
- Ökad svettning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Oregelbunden hjärtrytm (t.ex. snabb hjärtrytm)
- Sömnsvårigheter
- Ramla oavsiktligt

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Kramper (anfall)
- Tarmsår
- Ont i bröstet – kan orsakas av hjärtkramp

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Högt blodtryck
- Inflammation i bukspottkörteln (tecken på det innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Mag-tarmblödning (visar sig som blod i avföringen eller vid kräkning)
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- En del personer som har haft kraftiga kräkningar har fått bristningar i matstrupen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Prometax ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och plåsterkuvertet efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25°C.
- Förvara depotplåstret i plåsterkuvertet tills det ska användas.
- Använd inte plåstret om du ser att det är skadat eller om plåsterkuvertet visar tecken på att ha öppnats.
- Efter att plåstret har tagits bort, vik det dubbelt med den självhäftande sidan inåt och tryck ihop. Lägg tillbaka det använda plåstret i plåsterkuvertet och kasta det så att barn inte kan få tag på det. Peta inte i ögonen med fingrarna och tvätta händerna med tvål och vatten efter det att du tagit av plåstret. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivastigmin.
 - Prometax 4,6 mg/24 timmar: Varje plåster som avger 4,6 mg rivastigmin per 24 timmar är 5 cm² och innehåller 9 mg rivastigmin.
 - Prometax 9,5 mg/24 timmar: Varje plåster som avger 9,5 mg rivastigmin per 24 timmar är 10 cm² och innehåller 18 mg rivastigmin.
 - Prometax 13,3 mg/24 timmar: Varje plåster som avger 13,3 mg rivastigmin per 24 timmar är 15 cm² och innehåller 27 mg rivastigmin.
- Övriga innehållsämnen är lackerad polyetentereftalatfilm, alfatokoferol, poly(butylmetakrylat, metylmetakrylat), akrylkopolymer, silikonolja, dimetikon, polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje depotplåster är tunt och består av tre lager. Utsidan är beige och märkt med något av följande:

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

Varje depotplåster ligger förslutet i ett plåsterkuvert. Plåstren finns i förpackningar om 7 eller 30 depotplåster och i flerpack om 60 eller 90 depotplåster. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Almirall, S.A.

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>