

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depotplåster frisätter 4,6 mg rivastigmin per 24 timmar. Varje depotplåster om 4,15 cm² innehåller 7,17 mg rivastigmin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Rektangulära plåster ungefär 2,5 cm gånger 1,8 cm med rundade kanter. Varje plåster består av en kombination av avtagbar, genomskinlig, delad skyddsfilm, ett funktionellt lager som innehåller läkemedel i en adhesiv (DIA) matrix, och en skyddande plåsterfilm. Plåsterfilmen är genomskinlig till halvgenomskinligt märkt med "R5" i upprepat mönster.

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
Rivastigmine 4,6 mg/24 timmar	4,6 mg
Rivastigmine 9,5 mg/24 timmar	9,5 mg
Rivastigmine 13,3 mg/24 timmar*	13,3 mg

*En marknadsföringstillstånd för Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 timmar depotplåster finns för närvarande inte. Denna styrka kan dock finnas tillgängligt från andra innehavare av marknadsföringstillstånd.

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 återinledas med 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 rivastigmin kapslar eller oral lösning ställas om på Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.

Speciella patientgrupper:

- **Pediatrisk population:** Det finns ingen relevant användning av Rivastigmine 3M Health Care Ltd. för en pediatrisk 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:** Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population, vilket observerats för de orala läkemedelsformerna, bör dock rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts (se avsnitt 4.4 och 5.2).
- **Nedsatt njurfunktion:** Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av ökad exponering i denna population, vilket observerats för de orala läkemedelsformerna, bör dock rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njurfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

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 kroppsytter.

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 vatten.
- 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

Användningen av detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med känd 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 rivastigmin 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.

Viktminskning

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt när de tar kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Patientens vikt bör kontrolleras under behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster.

Andra biverkningar

Försiktighet skall iakttagas vid förskrivning av Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 utbredda överlänslighetsreaktioner på huden 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.

Speciella patientgrupper:

- 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 (se avsnitt 4.2 och 5.2). Överväg användning av depotplåster med 4,6 mg/24 timmar både som initial och **maximal** dos för dessa patienter.
- Nedsatt njurfunktion: Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njurfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Överväg användning av depotplåster med 4,6 mg/24 timmar både som initial och **maximal** dos för dessa patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika.

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, betablockare, 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

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 effekter på fertilitet eller fosterutveckling har observerats på råttor och kanin, utom vid doser relaterade till toxicitet hos modern.

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 rivastigmin 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 854 patienter med Alzheimers demens, som deltagit i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier och fått behandling med rivastigmin 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
Psyksiska störningar	
Vanliga	Oro, depression, delirium, agitation
Mindre vanliga	Aggression
Ingen känd frekvens	Hallucinationer, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, synkope, yrsel
Mindre vanliga	Psykomotorisk hyperaktivitet
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom
Ingen känd frekvens	Försämring av Parkinsons sjukdom, krampanfall
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, allergisk dermatit, utbredda kutana överkänslighetsreaktioner
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

Beskrivning av utvalda biverkningar

När högre doser än 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 rivastigmin 13,3 mg/24 timmar än med placebo.

Följande biverkningar har endast observerats med rivastigmin kapslar och oral lösning men inte i kliniska studier med rivastigmin depotplåster: somnolens, sjukdomskänsla, tremor, 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 en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning mättes hudreaktionerna vid varje besök med hjälp av en skattningsskala, som bedömde graden av erytem, ödem, fjällning, fissurer, pruritus och smärta/stickande/brännande känsla på applikationsstället. Det vanligaste symtomet var erytem, som försvann inom 24 timmar hos de allra flesta patienterna. I den 24-veckors dubbelblinda studien var de vanligaste symtomen (enligt skattningsskalan för hudirritationer) med rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster mycket lätt (21,8%), lätt (12,5%) eller måttligt (6,5%) erytem eller mycket lätt (11,9%), lätt (7,3%) eller måttlig (5,0%) pruritus. De vanligast observerade, svåra symtomen med rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster var pruritus (1,7%) och erytem (1,1%). De flesta hudreaktionerna var begränsade till applikationsstället och resulterade i utsättning av behandlingen hos endast 2,4% av patienterna i gruppen med 9,5 mg/24 timmar depotplåster.

I en 48-veckors aktivt kontrollerad klinisk prövning upptäcktes fall av hudirritation som rapporterats som biverkningar av patienter eller vårdgivare. De vanligaste rapporterade fallen av hudirritation under de första 24 veckorna av den dubbelblinda perioden med rivastigmin 13,3 mg/24 timmar depotplåster respektive rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster var erytem på applikationsstället (5,7% jämfört med 4,6%) och pruritus på applikationsstället (3,6% jämfört med 2,8%). Procenttalen minskade över tiden (> 24 veckor) i både behandlingsgruppen med rivastigmin 13,3 mg/24 timmar depotplåster och rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster: erytem på applikationsstället (0,8% jämfört med 1,6%) respektive pruritus på applikationsstället (0,4% jämfört med 1,2%). Pruritus på applikationsstället ledde till utsättning av behandlingen hos 1,1% av patienterna i varje behandlingsgrupp under den totala 48-veckors dubbelblinda behandlingsfasen. Reaktionen på applikationsstället var mestadels lätta till måttliga i allvarlighetsgrad och klassades som allvarliga hos mindre än 2% av patienterna.

En direkt jämförelse av frekvensen av de rapporterade fallen av hudirritation i dessa studier kan inte göras pga olikheter i metoderna som använts för insamling av data.

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. Symtom som uppträtt i vissa fall av överdosering har bl.a. varit illamående, kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. På grund av den hos kolinesterashämmare kända vagotona effekten på hjärtfrekvensen kan bradykardi och/eller synkope också uppträda. Intag av 46 mg oralt rivastigmin skedde i ett fall, men med traditionell behandling återhämtade sig patienten helt inom 24 timmar. Överdoser med rivastigmin depotplåster pga felanvändning/doseringsfel (applicering av flera plåster samtidigt) har rapporterats efter marknadsföring. Typiska symtom som rapporterats för dessa fall liknar de som associeras med överdosering med orala beredningsformer för rivastigmin.

Behandling

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 rivastigmin-inducerade 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 rivastigmin 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

	Rivastigmin depotplåster 9,5 mg/24 timmar	Rivastigmin kapslar 12 mg/dag	Placebo

ITT-LOCF population	N = 251	N = 256	N = 282
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-värde jämfört med placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Poäng, medelvärde ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-värde jämfört med placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-värde jämfört med placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤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

ITT-LOCF population	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)		
	Rivastigmin depotplåster 9,5 mg/24 timmar N = 251	Rivastigmin kapslar 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
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 rivastigmin 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		Rivastigmin 15 cm ² N = 265		Rivastigmin 10 cm ² N = 271		Rivastigmin 15 cm ²		Rivastigmin 10 cm ²
		n	Medel-värde	n	Medel-värde	DLS M	95% CI	p-värde
ADAS-Cog								
LOCF	Utgångsvärde	264	34,4	268	34,9			
	DB-vecka 48	264	38,5	268	39,7			
	Förändring	264	4,1	268	4,8	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Utgångsvärde	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 rivastigmin 15 cm² jämfört med rivastigmin 10 cm².

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivastigmin, 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 rivastigmin 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 ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), 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 absorptionsstakten (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 bildning av acetylkolinesteras (<10%). Som framgick av *in vitro*-studier och djurstudier är de främsta cytokrom-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 spår mängder 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.

Äldre population

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen studie har utförts av rivastigmin 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.

Nedsatt njurfunktion

Ingen studie har utförts med rivastigmin depotplåster på patienter med nedsatt njurfunktion. Efter oral administrering var rivastigmins $C_{\max}$ - och AUC-värden mer än dubbelt så höga hos Alzheimer-patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska studiepatienter; ingen förändring i rivastigmins $C_{\max}$ - och AUC-värden sågs emellertid hos Alzheimer-patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

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.

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 bröstmjolk hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. Specifika dermala studier på dräktiga djur har inte utförts.

Rivastigmin depotplåster var inte fototoxiska. I vissa andra dermala toxicitetsstudier har en lätt hudirritation observerats hos laboratoriedjur, inklusive kontroller. Detta kan tyda på en eventuell risk för att rivastigmin depotplåster framkallar lätt erytem hos patienter. Vid administrering i ögonen på kanin i primära studier av ögonirritation orsakade rivastigmin rodnad och svullnad på bindhinnan, grumling på hornhinnan och mios, som kvarstod i 7 dagar. 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:

- polyester och stylyvinylacetat

Läkemedel i adhesivt (DIA) matrix:

- akrylkopolymer lim
- isopropyl myristat

Skyddsfilm:
- polyester

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 i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Värmeförslutna plåsterkuvert tillverkade av papper/ aluminium/akrylonitril-metakrylat copolymer laminat. Varje plåsterkuvert innehåller ett depotplåster.

Finns i förpackningar om 7, 30, 60 och 90 plåsterkuvert.

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depotplåster frisätter 9,5 mg rivastigmin per 24 timmar. Varje depotplåster om 8,3 cm² innehåller 14,33 mg rivastigmin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Rektangulära plåster ungefär 3,5 cm gånger 2,6 cm med rundade kanter. Varje plåster består av en kombination av avtagbar, genomskinlig, delad skyddsfilm, ett funktionellt lager som innehåller läkemedel i en addhesivt (DIA) matrix, och en skyddande plåsterfilm. Plåsterfilmen är genomskinlig till halvgenomskinligt märkt med "R10" i upprepat mönster.

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
Rivastigmine 4,6 mg/24 timmar	4,6 mg
Rivastigmine 9,5 mg/24 timmar	9,5 mg
Rivastigmine 13,3 mg/24 timmar*	13,3 mg

*Ett marknadsföringstillstånd för Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 timmar depotplåster finns för närvarande inte. Denna styrka kan dock finnas tillgängligt från andra innehavare av marknadsföringstillstånd.

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 återinledas med 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 rivastigmin kapslar eller oral lösning ställas om på Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.

Speciella patientgrupper:

- **Pediatrik population:** Det finns ingen relevant användning av Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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:** Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population, vilket observerats för de orala läkemedelsformerna, bör dock rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts (se avsnitt 4.4 och 5.2).
- **Nedsatt njurfunktion:** Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av ökad exponering i denna population, vilket observerats för de orala läkemedelsformerna, bör dock rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njurfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

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 vatten.
- 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

Användningen av detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med känd 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 rivastigmin 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.

Viktminskning

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt när de tar kolinesterashämmare, inklusive rivastigmin. Patientens vikt bör kontrolleras under behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster.

Andra biverkningar

Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 utbredda överlänslighetsreaktioner på huden 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.

Speciella patientgrupper:

- 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 (se avsnitt 4.2 och 5.2). Överväg användning av depotplåster med 4,6 mg/24 timmar både som initial och **maximal** dos för dessa patienter.
- Nedsatt njurfunktion: Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njurfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Överväg användning av depotplåster med 4,6 mg/24 timmar både som initial och **maximal** dos för dessa patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika.

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, betablockerare, 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

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 effekter på fertilitet eller fosterutveckling har observerats på råttor och kanin, utom vid doser relaterade till toxicitet hos modern.

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 troligtvis 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 rivastigmin 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 854 patienter med Alzheimers demens, som deltagit i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier och fått behandling med rivastigmin 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
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, synkope, yrsel
Mindre vanliga	Psykomotorisk hyperaktivitet
Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom
Ingen känd frekvens	Försämring av Parkinsons sjukdom, krampanfall
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, allergisk dermatit, utbredda kutana överkänslighetsreaktioner
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

Beskrivning av utvalda biverkningar

När högre doser än 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 rivastigmin 13,3 mg/24 timmar än med placebo.

Följande biverkningar har endast observerats med rivastigmin kapslar och oral lösning men inte i kliniska studier med rivastigmin depotplåster: somnolens, sjukdomskänsla, tremor, 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 en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning mättes hudreaktionerna vid varje besök med hjälp av en skattningsskala, som bedömde graden av erytem, ödem, fjällning, fissurer, pruritus och smärta/stickande/brännande känsla på applikationsstället. Det vanligaste symtomet var erytem, som försvann inom 24 timmar hos de allra flesta patienterna. I den 24-veckors dubbelblinda studien var de vanligaste symtomen (enligt skattningsskalan för hudirritationer) med rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster mycket lätt (21,8%), lätt (12,5%) eller måttligt (6,5%) erytem eller mycket lätt (11,9%), lätt (7,3%) eller måttlig (5,0%) pruritus. De vanligast observerade, svåra symtomen med rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster var pruritus (1,7%) och erytem (1,1%). De flesta hudreaktionerna var begränsade till applikationsstället och resulterade i utsättning av behandlingen hos endast 2,4% av patienterna i gruppen med rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster.

I en 48-veckors aktivt kontrollerad klinisk prövning upptäcktes fall av hudirritation som rapporterats som biverkningar av patienter eller vårdgivare. De vanligaste rapporterade fallen av hudirritation under de första 24 veckorna av den dubbelblinda perioden med rivastigmin 13,3 mg/24 timmar depotplåster respektive rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster var erytem på applikationsstället (5,7% jämfört med 4,6%) och pruritus på applikationsstället (3,6% jämfört med 2,8%). Procenttalen minskade över tiden (> 24 veckor) i både behandlingsgruppen med rivastigmin 13,3 mg/24 timmar depotplåster och rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster: erytem på applikationsstället (0,8% jämfört med 1,6%) respektive pruritus på applikationsstället (0,4% jämfört med 1,2%). Pruritus på applikationsstället ledde till utsättning av behandlingen hos 1,1% av patienterna i varje behandlingsgrupp under den totala 48-veckors dubbelblinda behandlingsfasen. Reaktioner på applikationsstället var mestadels lågra till måttliga i allvarlighetsgrad och klassades som allvarliga hos mindre än 2% av patienterna.

En direkt jämförelse av frekvensen av de rapporterade fallen av hudirritation i dessa studier kan inte göras pga olikheter i metoderna som använts för insamling av data.

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](#).

4.5 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. Symtom som uppträtt i vissa fall av överdosering har bl.a. varit illamående, kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. På grund av den hos kolinesterashämmare kända vagotona effekten på hjärtfrekvensen kan bradykardi och/eller synkope också uppträda. Intag av 46 mg oralt rivastigmin skedde i ett fall, men med traditionell behandling återhämtade sig patienten helt inom 24 timmar. Överdoser med rivastigmin depotplåster pga felanvändning/doseringsfel (applicering av flera plåster samtidigt) har rapporterats efter marknadsföring. Typiska symtom som rapporterats för dessa fall liknar de som associeras med överdosering med orala beredningsformer för rivastigmin.

Behandling

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 kliniska 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 rivastigmin 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

	Rivastigmin depotplåster 9,5 mg/24 timmar	Rivastigmin kapslar 12 mg/dag	Placebo
ITT-LOCF population	N = 251	N = 256	N = 282
ADAS-Cog			
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-värde jämfört med placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Poäng, medelvärde ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-värde jämfört med placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 11,5	-2,3 ± 9,4
p-värde jämfört med placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤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 (%)		
	Rivastigmin depotplåster 9,5 mg/24 timmar N = 251	Rivastigmin 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 rivastigmin 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		Rivastigmin 15 cm ² N = 265		Rivastigmin 10 cm ² N = 271		Rivastigmin 15 cm ²		Rivastigmin in 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	Värde	264	38,5	263	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	Värde	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 rivastigmin 15 cm² jämfört med rivastigmin 10 cm².

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivastigmin, 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 rivastigmin 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 nypåsatta 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 på 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 rivastigmin 4,6 mg/24 timmar depotplåster, 0,77 för rivastigmin 9,5 mg/24 timmar depotplåster och 0,72 för rivastigmin 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 43% (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 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_{0-24h}) 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%). Som framgått av *in vitro*-studier och djurstudier är de främsta

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

Äldre population

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen studie har utförts av rivastigmin 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.

Nedsatt njurfunktion

Ingen studie har utförts med rivastigmin depotplåster på patienter med nedsatt njurfunktion. Efter oral administrering var rivastigmins C_{max}- och AUC-värden mer än dubbelt så höga hos Alzheimer-patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska studiepatienter; ingen förändring i rivastigmins C_{max}- och AUC-värden sågs emellertid hos Alzheimer-patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

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 10⁴ gånger högre dos än förutsedd klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt.

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 bröstmjolk hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. Specifika dermala studier på dräktiga djur har inte utförts.

Rivastigmin depotplåster var inte fototoxiska. I vissa andra dermala toxicitetsstudier har en lätt hudirritation observerats hos laboratedjur, inklusive kontroller. Detta kan tyda på en eventuell risk för att rivastigmin depotplåster framkallar lätt erytem hos patienter. Vid administrering i ögonen på kanin i primära studier av ögonirritation orsakade rivastigmin rodnad och svullnad på bindhinnan, grumling på hornhinnan och mios, som kvarstod i 7 dagar. 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:

- polyester och stylyvinylacetat

Läkemedel i adhesivt (DIA) matrix:

- akrylkopolymer lim

- isopropyl myristat

Skyddsfilm:

- polyester

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 i originalförpackning. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Värmeförslutna plåsterkuvert tillverkade av papper/ aluminium/akrylonitril-metakrylat copolymer laminat. Varje plåsterkuvert innehåller ett depotplåster.

Finns i förpackningar om 7, 30, 60 och 90 plåsterkuvert.

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/911/005

EU/1/14/911/006

EU/1/14/911/007

EU/1/14/911/008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING 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 på och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Enestia
Klücknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgien

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING 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

Vid tidpunkten då godkännandet för försäljning beviljas behöver inga periodiska säkerhetsrapporter lämnas in för detta läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska dock lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel om det finns med på den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

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

• 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 ska 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.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

MAH ska se till, efter diskussioner och i samråd med behöriga nationella myndigheter i varje medlemsstat där RIVASTIGMIN 3M HEALTH CARE LTD. marknadsförs, vid lanseringen och efter lanseringen av depotplåster, att alla läkare som förväntas förskriva RIVASTIGMIN 3M HEALTH CARE LTD. 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.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

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

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

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

1 depotplåster om 4,15 cm² innehåller 7,17 mg rivastigmin och avger 4,6 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: polyester, etylvinylacetat, akryl co-polymer lim och isopropylmystirat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTOPLER

7 depotplåster
30 depotplåster
60 depotplåster
90 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**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
PLÅSTERKUVERT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin
Transdermal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före 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****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin

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

1 depotplåster om 8,3 cm² innehåller 14,33 mg rivastigmin och avger 9,5 mg/24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: etylvinylacetat, akryl co-polymer lim och isopropylmystirat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTOPLER

7 depotplåster
30 depotplåster
60 depotplåster
90 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**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR PLÅSTERKUVERT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timmar depotplåster
rivastigmin
Transdermal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före 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.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar depotplåster
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
3. Hur du använder Rivastigmine 3M Health Care Ltd.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rivastigmine 3M Health Care Ltd. är och vad det används för

Den aktiva substansen i Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. acetylcholin-nivåerna i hjärnan, och hjälper på så sätt till att minska symtomen av Alzheimers sjukdom.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Använd inte Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- om du är allergisk mot rivastigmin 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Rivastigmine 3M Health Care Ltd.:

- om du har, eller någon gång har haft, oregelbundna hjärtslag.

- 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 flera dagar, sätt inte på ett nytt förrän du har talat med din läkare.

Användning för barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Rivastigmine 3M Health Care Ltd. för en pediatrisk population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

Andra läkemedel och Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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).

Om du ska opereras medan du använder Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster, tala om för din läkare att du använder läkemedlet, eftersom de kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande läkemedel under narkos.

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. vägas mot de eventuella effekterna för ditt födda barn. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Du ska inte amma när du står på behandling med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel och enligt anvisningar från läkare. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster som är lämpligast för dig.

- Behandlingen påbörjas vanligen med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar.
- Vanlig rekommenderad daglig dos är Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timmar per dag. Om läkemedlet tolereras väl kan behandlande läkare överväga att höja dosen till 13,3 mg/24 timmar (den här höga dosen är för närvarande inte tillgänglig från 3M Health Care Ltd. men kan vara tillgänglig från andra marknadstillståndsinnehavare).
- Använd endast ett Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar.

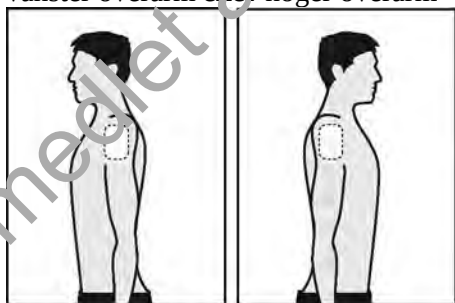
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kan användas med mat, dryck och alkohol.

Var ska ditt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster fästas?

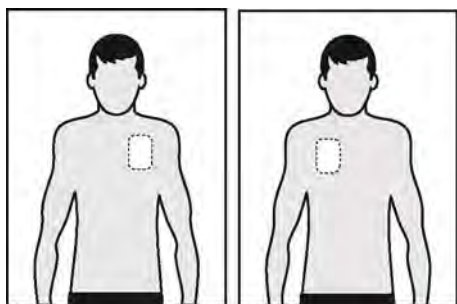
- Innan du fäster plåstret, se till att huden är ren, torr och härfri, fri från puder, olja, fuktighetskräm eller lotion, som kan göra att plåstret inte fäster ordentligt på huden, fri från rispor, utslag och/eller irritation.
- **Om du redan använder plåster, tar du bort det du har på dig innan du sätter 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:

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

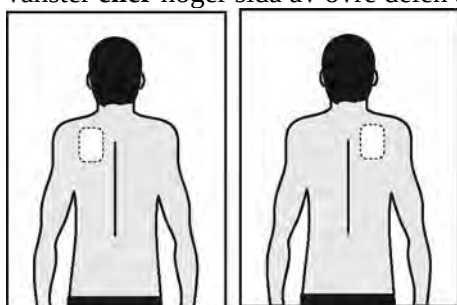
- vänster överarm eller höger överarm



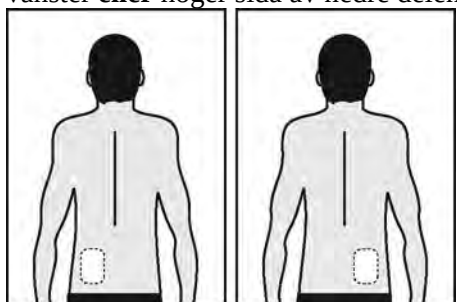
- vänster **eller** höger sida av övre delen av bröstkorgen (**undvik själva bröstet**)



- vänster **eller** höger sida av övre delen av ryggen



- vänster **eller** höger sida av nedre delen av ryggen



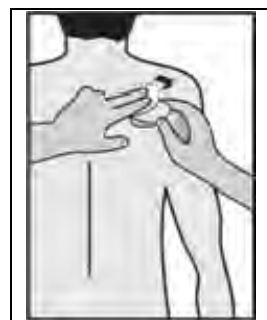
När du byter plåster måste du ta bort föregående dags plåster innan du fäster det nya plåstret på ett nytt ställe på huden varje gång (t ex på höger sida av kroppen en dag, på vänster sida nästa dag, på övre delen av kroppen en dag, på undre delen av kroppen nästa dag). Sätt inte ett nytt plåster på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

Hur ska ditt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster fästas?

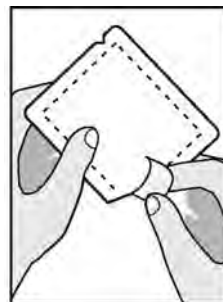
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. plåster är genomskinliga till halvgenonskinliga plastplåster som fästes på huden. Varje plåster ligger förseglat i ett plåsterkuvert, som skyddar det tills det sätts på. Öppna inte plåsterkuvertet och ta inte ut plåstret förrän strax innan du ska sätta på det.

Ta försiktigt bort det plåster du har på dig innan du sätter på ett nytt.

Patienter som påbörjar behandling för första gången eller som börjar om med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.
Riv upp plåsterkuvertet enligt anvisning och ta ur plåstret från plåsterkuvertet. Plåsterkuvertet kan rivas upp på två ställen.



- 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 kulspetspenna 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd., har känt sig illamående, kräks, eller fått diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtfrekvens och svimningsanfall kan också inträffa.

Om du har glömt att använda Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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 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.

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 eller trötthet
- Urininkontinens (oförmåga att hålla tillbaka urinen)

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

- Störningar i hjärtrytmen (både snabba och långsamma hjärtslag)
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- 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
- Skakningar i händer

Har rapportrats (förekommer hos okänt antal användare)

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

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

Ytterligare biverkningar som har setts med Rivastigmine 3M Health Care Ltd. kapslar eller oral lösning och som kan inträffa med plåstret:

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

- För mycket saliv
- Minskad aptit
- Rastlöshet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet eller känsla av förvirring
- 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 bukspottskörteln (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 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och plåsterkuvertet eller Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- 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. Lämna tillbaka använda plåster till apoteket, helst i originalförpackningen.

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 i Rivastigmine 3M Health Care Ltd. depotplåster är rivastigmin.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar: Varje plåster som avger 4,6 mg rivastigmin per 24 timmar är 4,15 cm² och innehåller 7,17 mg rivastigmin.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timmar: Varje plåster som avger 9,5 mg rivastigmin per 24 timmar är 8,3 cm² och innehåller 14,33 mg rivastigmin.
- Övriga innehållsämnen är polyester, etylvinylacetat, akrylat co-polymer lim och isobutylmystirat

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Depotplåstren är rektangulära med rundade hörn, cirka 2,5 cm gånger 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar depotplåster) eller 3,5 cm gånger 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timmar)

Varje depotplåster består av tre lager, en plåsterfilm, ett adhesivt lager innehållande läkemedel och en genomskinlig skyddsfilm. Plåsterfilmen är genomskinlig till halvgenomskinligt och märkt med "R5" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 timmar depotplåster) eller "R10" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 timmar)

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgien

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

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