

 30. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rivastigmin "Stada Arzneimittel", depotplastre**

**0. D.SP.NR.**

32365

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivastigmin "Stada Arzneimittel"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 4,6 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigiver 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 4,6 cm2 indeholder 6,9 mg rivastigmin.

Rivastigmin Stada Arzneimittel 9,5 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigiver 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 9,2 cm2 indeholder 13,8 mg rivastigmin.

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 13,3 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigiver 13,3 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 12,8 cm2 indeholder 19,2 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 4,6 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tyndt depotplaster af matrixtypen med en cirkulær form og 2,4 cm i diameter. Ydersiden af det bagerste lag er beige og mærket ”RIC-TDS 4.6 mg/24 h” med orange.

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 9,5 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tyndt depotplaster af matrixtypen med en cirkulær form og 3,4 i diameter. Ydersiden af det bagerste lag er beige og mærket ”RIC-TDS 9.5 mg/24 h” med orange.

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 13,3 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tyndt depotplaster af matrixtypen med en cirkulær form og 4,0 cm i diameter. Ydersiden af det bagerste lag er beige og mærket ”RIC-TDS 13,3.mg/24 h” med orange.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

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

Dosering

|  |  |
| --- | --- |
| **Depotplastre**  | **Rivastigminfrigivelse pr. 24 timer *in vivo***  |
| Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 4,6 mg/24 timer  | 4,6 mg |
| Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 9,5 mg/24 timer  | 9,5 mg |
| Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 13,3 mg/24 timer  | 13,3 mg |

Initialdosis

Behandlingen indledes med 4,6 mg/24 timer.

Vedligeholdelsesdosis

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

Dosiseskalering

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

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

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

Skift fra kapsler eller oral opløsning til depotplastre

Baseret på sammenlignelig eksponering mellem oral og transdermal rivastigmin (se pkt. 5.2), kan patienter, som behandles med Rivastigmin kapsler eller oral opløsning, skiftes til Rivastigmin "Stada Arzneimittel" depotplastre, som følger:

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

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

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

Særlige populationer

* Pædiatrisk population: Det er ikke relevant at anvende rivastigmin hos den pædiatriske population til indikationen Alzheimers demens.
* Patienter med en legemsvægt på under 50 kg: Særlig forsigtighed bør udvises ved titrering hos patienter med en legemsvægt på under 50 kg ud over den anbefalede virksomme dosis på 9,5 mg/24 timer (se pkt. 4.4). De kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.
* Nedsat leverfunktion: Da der er observeret øget biotilgængelighed ved let til moderat nedsat leverfunktion for den orale formulering, skal anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance følges nøje. Patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion kan opleve flere dosisafhængige bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Der skal udvises særlig opmærksom ved titrering af dosis hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).
* Nedsat nyrefunktion: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. (se pkt. 5.2).

Administration

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" er til transdermal anvendelse.

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

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

**Patienter og omsorgspersoner bør instrueres i vigtige administrationsinstruktioner:**

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl, der resulteret i overdosering

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

Gastrointestinale gener

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

Vægttab

Patienter med Alzheimers demens kan tabe sig, når de tager kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Patientens vægt bør overvåges under behandling med rivastigmin depotplastre.

Bradykardi

Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed tilrådes hos patienter med højere risiko for at udvikle torsade de pointes som for eksempel hos patienter med ubehandlet hjertesvigt, nylig hjerteinfarkt, bradyarytmier, prædisponering for hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi eller samtidig anvendelse af lægemidler, som er kendt for at induce QT-forlængelse og/eller torsade de pointes (se pkt. 4.5 og 4.8).

Andre bivirkninger

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Rivastigmin "Stada Arzneimittel" depotplastre:

• til patienter med sygt sinus-syndrom eller overledningsforstyrrelser (sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok) (se pkt. 4.8)

• til patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme, da rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion (se pkt. 4.8)

• til patienter, som er prædisponeret for urinvejsobstruktion og krampeanfald, da kolinomimetika kan forårsage eller forværre disse sygdomme

• til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Hudreaktioner på applikationsstedet

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

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

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

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

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

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Rivastigmin kan forværre eller inducere ekstrapyramidale symptomer.

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

Særlige populationer

• Patienter med en legemsvægt på under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger (se pkt. 4.2). Patienter skal titreres forsigtigt og monitoreres for bivirkninger (f.eks. overdreven kvalme eller opkastning) og overvej at reducere vedligeholdelsesdosis til 4,6 mg/24 timer depotplaster, hvis sådanne bivirkninger udvikler sig.

• Nedsat leverfunktion: Patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion kan opleve flere bivirkninger. Dosisanbefalingerne om titrering i henhold til individuel tolerance skal følges nøje. Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Der skal udvises særlig opmærksomhed ved titrering af dosis hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med rivastigmin depotplastre.

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

Som følge af de farmakodynamiske virkninger og mulige additive virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre parasympatomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet (f.eks. oxybutynin, tolterodin).

Der er blevet rapporteret additive virkninger, som medfører bradykardi (der kan resultere i synkope), ved brug af forskellige betablokkere (inklusive atenolol) sammen med rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes at være forbundet med den største risiko, men der er også modtaget rapporter fra patienter, som har brugt andre betablokkere. Der skal derfor udvises forsigtighed, når rivastigmin kombineres med betablokkere og andre stoffer, som kan føre til bradykardi (f.eks. klasse III-antiarytmika, calciumantagonister, digitalisglykosider, pilocarpin).

Da bradykardi udgør en risikofaktor i forbindelse med torsades de pointes skal samtidig behandling med rivastigmin og torsades de pointes-inducerende lægemidler såsom antipsykotika f.eks. visse phenothiaziner (chlorpromazin, levomepromazin) samt benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, diphemanil, erythromycin intravenøst, halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin og moxifloxacin gives med forsigtighed, og klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet.

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

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

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

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Rivastigmin og/eller dets metabolitter passerer placenta hos gravide dyr. Det vides ikke om dette sker i mennesker. Der foreligger ingen kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. I peri- /postnatale studier på rotter blev der observeret forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

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

Fertilitet

Der blev ikke observeret bivirkninger for rivastigmin på fertilitet eller reproduktionsevne i rotter (se pkt. 5.3). Rivastigmins effekt på human fertilitet er ukendt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Hudreaktioner på applikationsstedet (normalt let til moderat erytem på applikationsstedet), er de hyppigste bivirkninger observeret ved brug af rivastigmin depotplaster. De næstmest almindelige bivirkninger er gastrointestinale, herunder kvalme og opkastning.

Bivirkninger i tabel 1 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser de bivirkninger, som blev rapporteret hos 1.670 patienter med Alzheimers demens behandlet med rivastigmin depotplastre med en varighed på 24-48 uger og fra post-marketing data i randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivkontrollerede kliniske studier.

**Tabel 1**

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

\*I et 24-ugers kontrolleret studie med japanske patienter blev rødme ved applikationsstedet, ødem ved applikationsstedet og kløe ved applikationsstedet rapporteret som ”meget almindelig”.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Når der blev anvendt højere doser end 13,3 mg/24 timer i ovennævnte placebo-kontrollerede studie, blev der observeret søvnløshed og hjertesvigt oftere end med 13,3 mg/24 timer eller placebo. Det tyder på en dosis-effekt-sammenhæng. Disse bivirkninger forekom dog ikke med en højere frekvens for rivastigmin 13,3 mg/24 timer end for placebo.

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

***Hudirritation***

I dobbeltblindede, kontrollerede kliniske studier var reaktioner på applikationsstedet oftest lette til moderate i sværhedgrad. Hyppigheden af reaktioner på applikationsstedet førende til behandlingsafbrydelse var ≤2,3% for patienter i behandling med rivastigmin depotplaster. Hyppigheden af reaktioner på applikationsstedet førende til behandlingsafbrydelse var højere i den asiatiske population med henholdsvis 4,9% og 8,4% for den kinesiske og japanske population.

I to 24-ugers dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier blev hudreaktionerne målt i forhold til en hudirritationsskala ved hvert besøg. For patienter behandlet med rivastigmin depotplaster blev det observeret, at hudirritation oftest var ringe til let i sværhedsgrad. Hudirritation blev vurderet som alvorlig hos ≤2,2% af patienterne i disse studier og hos ≤3,7% af patienterne i et japansk studie, hvor patienterne blev behandlet med rivastigmin depotplaster.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering med oral rivastigmin har ikke været forbundet med kliniske tegn eller symptomer, og næsten alle de pågældende patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer efter overdoseringen.

Der er rapporteret kolinerg toksicitet med muskarine symptomer, som er observeret ved moderate forgiftninger, såsom miosis, ansigtsrødme, fordøjelsesproblemer inklusive abdominalsmerter, kvalme, opkastning og diarre, bradykardi, bronkospasme og øget bronkial sekretion, hyperhidrose, ufrivillig vandladning og/eller afføring, tåreflåd, hypotension og øget spytsekretion.

I alvorligere tilfælde kan der udvikles nikotinerge virkninger såsom muskelsvaghed, fascikulationer, krampeanfald og respirationsstop med mulig dødelig udgang.

Derudover har der efter markedsføringen været tilfælde af svimmelhed, tremor, hovedpine, døsighed, konfusion, hypertension, hallucinationer og utilpashed. Overdosering med rivastigmin depotplaster som følge af forkert brug/doseringsfejl (anvendelse af flere plastre på samme tid) er blevet rapporteret efter markedsføringen og sjældent i kliniske forsøg.

Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 3,4 timer og en acetylkolinesterasehæmning, som varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering, at alle Rivastigmin "Stada Arzneimittel" depotplastre straks fjernes, og at der ikke påføres nye depotplastre inden for de næste 24 timer. I tilfælde af overdosering, som efterfølges af svær kvalme og opkastning, bør antiemetika overvejes. Symptomatisk behandling for andre bivirkninger bør gives, hvis det skønnes nødvendigt.

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

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode:Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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

**Kliniske studier af Alzheimers demens**

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

*24-ugers placebo-kontrolleret studie*

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

**Tabel 2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ITT-LOCF population** | **Rivastigmin****Depotplastre****9,5 mg/24 t****N = 251** | **Rivastigmin kapsler****12 mg dagligt****N = 256** | **Placebo****N = 282** |
| ADAS-Cog |  |  |  |
|  | (n=248) | (n=253) | (n=281) |
| Gennemsnitsbaseline ± SD | 27,0 ± 10,3 | 27,9 ± 9,4 | 28,6 ± 9,9 |
| Gennemsnitsændring ved uge 24 ± SD | -0,6 ± 6,4 | -0,6 ± 6,2 | 1,0 ± 6,8 |
| p-værdi versus placebo | 0,005\*1 | 0,003\*1 |  |
| **ADCS-CGIC** |  |  |  |
|  | (n=248) |  | (n=278) |
| Gennemsnitsscore ± SD | 3,9 ± 1,20 | 3,9 ± 1,25 | 4,2 ± 1,26 |
| p-værdi versus placebo | 0,010\*2 | 0,009\*2 |  |
| **ADCS-ADL** |  |  |  |
|  | (n=247) |  | (n=281) |
| Gennemsnitsbaseline ± SD | 50,1 ± 16,3 | 49,3 ± 15,8 | 49,2 ± 16,0 |
| Gennemsnitsændring ved uge 24 ± SD | -0,1 ± 9,1 | -0,5 ± 9,5 | -2,3 ± 9,4 |
| p-værdi versus placebo | 0,013\*1 | 0,039\*1 |  |

\* p≤0,05 versus placebo

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

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

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

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

**Tabel 3**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Patienter med klinisk signifikant respons (%)** |
| **ITT-LOCF population** | **Rivastigmin depotplastre** **9,5 mg/24 t****N = 251** | **Rivastigmin kapsler** **12 mg dagligt****N = 256** | **Placebo****N = 282** |
| **Mindst 4 pointsforbedring på ADAS-Cog og ingen forværring på ADCS-CGIC og ADCS-ADL**p-værdi versus placebo | 17,40,037\* | 19,00,004\* | 10,5 |

\*p<0,05 versus placebo

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

*48-ugers aktiv komparator-kontrolleret studie*

Patienter, der deltog i det aktive komparator-kontrollerede studie, havde en indledende baseline MMSE score på 10-24. Studiet var designet til at sammenligne effekten af 13,3 mg/24 timer depotplaster med 9,5 mg/24 timer depotplaster i løbet af en 48-ugers dobbeltblindet behandlingsfase hos patienter med Alzheimers sygdom, som viste funktionel og kognitiv tilbagegang efter en indledende 24-48 ugers åben behandlingsfase med anvendelse af en vedligeholdelsesdosis på 9,5 mg/24 timer depotplaster. Funktionel tilbagegang blev vurderet af investigator, og kognitiv tilbagegang blev defineret som et fald i MMSE score på >2 point fra det forrige besøg eller et fald på >3 point fra baseline. Effekten blev fastslået ved hjælp af ADAS-Cog (Alzheimers Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, en præstationsbaseret måling af kognition) og ADCS-IADL (Alzheimers Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living) der vurderer instrumentale aktiviteter, som omfatter vedligeholdelse af budget, tilberedning af måltider, indkøb, evnen til at orientere sig til omgivelserne, evnen til at klare sig uden opsyn. 48-ugers resultaterne af de to vurderingsværktøjer er opsummeret i tabel 4.

**Tabel 4**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Population/Besøg | Rivastigmin plaster 15 cm2N = 265 | Rivastigmin plaster 10 cm2N = 271 | Rivastigmin plaster 15 cm2 | Rivastigmin plaster 10 cm2 |
|  |  |  | n | Gennemsnit | n | Gennemsnit | DLSM | 95% Cl | p-værdi |
| ADAS-Cog |
| LOCF |  | Baseline | 264 | 34,4 | 268 | 34,9 |  |  |  |
|  | DB-uge 48 | Værdi | 264 | 38,5 | 268 | 39,7 |  |  |  |
|  |  | Ændring | 264 | 4,1  | 268 | 4,9 | -0,8 | (-2,1, 0,5) | 0,227 |
| ADCS-IADL |
| LOCF |  | Baseline | 265 | 27,5 | 271 | 25,8 |  |  |  |
|  | Uge 48 | Værdi | 265 | 23,1 | 271 | 19,6 |  |  |  |
|  |  | Ændring | 265 | -4,4 | 271 | -6,2 | 2,2 | (0,8, 3,6) | 0,002\* |

CI – confidence interval.

DLSM – difference in least square means.

LOCF – Last Observation Carried Forward.

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

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

N er antal af patienter med vurdering ved baseline (sidste vurdering i den første open-label fase) og med mindst 1 post baseline vurdering (for LOCF). DLSM, 95% CI, og p-værdi er baseret på ANCOVA (analysis of covariance) model tilpasset for lande og baseline ADAS-cog score.

\* p<0,05

Kilde : D2340-studiet tablel 11-6 og tabel 11-7

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Rivastigmin fra rivastigmin depotplastre absorberes langsomt. Efter den første dosis observeres der påviselige plasmakoncentrationer efter et interval på 0,5-1 time. Cmax nås efter 10-16 timer. Efter at have nået den maksimale koncentration mindskes plasmakoncentrationen langsomt over den resterende del af 24-timers-behandlings­perioden. Med multidosering (f.eks. ved steady state) efter udskiftning af det foregående depotplaster falder plasmakoncentrationerne først langsomt i ca. 40 minutter i gennemsnit, indtil absorptionen fra det nypåførte depotplaster bliver hurtigere end eliminationen, og plasmaniveauerne begynder at stige igen for atter at nå den maksimale koncentration efter ca. 8 timer. Ved steady state er de laveste niveauer ca. 50% af de maksimale niveauer i modsætning til oral administration, hvor koncentrationerne falder næsten til nul mellem doserne. Eksponeringen for rivastigmin (Cmax og AUC) steg overproportionalt med en faktor på 2,6 og 4,9 ved skift fra 4,6 mg/24 timer til henholdsvis 9,5 mg/24 timer og til 13,3 mg/24 timer, hvilket er mindre udtalt end ved den orale formulering. Fluktuationsindekset (FI), som er et mål for den relative forskel mellem højeste og laveste koncentration ((Cmax-Cmin)/Cavg), var 0,58 for rivastigmin 4,6 mg/24 timer depotplastre, 0,77 for rivastigmin 9,5 mg/24 timer depotplastre og 0,72 for rivasstigmin 13,3 mg/24 timer depotplaster, og viste dermed et mindre udsving mellem laveste og højeste koncentration end den orale formulering (FI = 3,96 (6 mg dagligt) og 4,15 (12 mg dagligt)).

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

Enkelt-dosis inter-patientvariationerne i rivastigmins farmakokinetiske parametre (normaliseret til dosis/kg legemsvægt) var 43% (Cmax) og 49% (AUC0-24h) efter transdermal administration mod henholdsvis 74% og 103% efter den orale formulering. Inter-patientvariationerne i et steady statestudie af Alzheimers demens var højst 45% (Cmax) og 43% (AUC0-24h) efter brug af depotplasteret, og henholdsvis 71% og 73% efter administration af den orale formulering.

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

Eksponeringen (AUC∞) over for rivastigmin (og metabolitten NAP266-90) var størst, når depotplasteret blev påført øverst på ryggen, på brystet eller på overarmen, og ca. 20-30% lavere, når det blev påført maven eller låret. Der var ingen relevant akkumulering af rivastigmin eller metabolitten NAP226-90 i plasma hos patienter med Alzheimers demens. Dog var plasmaniveauerne på andendagen højere end på førstedagen ved behandling med depotplaster.

Fordeling

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

Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og omfattende med en eliminationshalveringstid i plasma på ca. 3,4 timer efter fjernelse af depotplasteret. Eliminationen var absorptions­hastighedsbegrænset (flip-flopkinetik), hvilket forklarer den længere t½ efter depotplaster (3,4 timer) mod oral eller intravenøs indgift (1,4 til 1,7 time). Metaboliseringen sker primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til metabolitten NAP226-90. *In vitro* viser metabolitten minimal hæmning af acetylkolinesterase (<10%).

Resultater fra *in vitro* studier giver ikke anledning til forventning om farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, som metaboliseres af følgende CYP-isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Resultater fra dyrestudier har vist, at de større CYP-isoenzymer spiller en minimal rolle i metaboliseringen af rivastigmin. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 liter/time efter en intravenøs dosis på 0,2 mg og faldt til 70 liter/time efter en intravenøs dosis på 2,7 mg, hvilket er konsistent med rivastigmins ikke-lineære, overproportionale farmakokinetik på grund af mætning af eliminationen.

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

Elimination

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

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at nicotin øger den orale clearence af rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sygdom (n=75 rygere og 549 ikke-rygere), der får rivastigminkapsler i en dosis på op til 12 mg/dag

Særlige populationer

*Ældre*

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

Nedsat leverfuntion

Der er ikke udført nogen studier med rivastigmin depotplastre hos patienter med nedsat leverfunktion. Efter oral indgift var Cmax for rivastigmin ca. 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

Efter en enkelt 3 mg eller 6 mg oral dosis var den gennemsnitlige orale clearance af rivastigmin ca. 43-63% lavere hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (n=10, Child-Pugh score 5-12, påvist ved biopsi) end hos raske frivillige (n=10).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier med rivastigmin depotplastre hos patienter med nedsat nyrefunktion. I en populationsanalyse viste kreatininclearance ikke nogen klar effekt på steady state koncentrationerne af rivastigmin eller dets metabolit. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Oral og topisk gentagende toksicitetsstudier af mus, rotter, kaniner, hunde og minigrise viste kun effekt forbundet med en unormalt høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen mål-organ toksicitet. Oral og topisk dosering i dyreforsøg var begrænset på grund af følsomheden af de anvendte dyremodeller.

Rivastigmin var ikke mutagen i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-test, på nær i en kromosomal Aberration Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 104 gange den forudsete kliniske eksponering. *In vivo*-micronucleus-testen var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke et genotoksisk potentiale.

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

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælken hos dyr. Studier på gravide rotter og kaniner med oral indgift af rivastigmin gav ingen indikation af et teratogent potentiale. Studier på rotter med peroral indgift af rivastigmin viste ingen bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne i han- eller hunrotter for hverken forældrene eller deres afkom. Der er ikke udført specifikke dermale studier på gravide dyr.

Rivastigmin-depotplastre var ikke fototoksiske og anses for at være ikke-sensibiliserende. I nogle andre dermale toksicitetsstudier blev der observeret en mild irriterende effekt på laboratoriedyr, herunder kontroldyr. Det kan tyde på, at rivastigmin depotplastre kan fremkalde mildt erytem hos patienterne.

Potentiel mild øjen/mucosal irritation af rivastigmin blev identificeret i et studie på kaniner. Derfor bør patienten/omsorgsgiveren undgå kontakt med øjnene efter at have rørt ved depotplasteret (se pkt. 4.4).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Bagsidelag

Polyethylen / termoplastisk resin / aluminiumovertrukket polyesterfilm

Lægemiddelmatrix

Poly [(2-ethylhexyl)acrylat, vinylacetat]

Klæbende matrix

Polybuten,medium molekulærvægt

Polyisobuten, høj molekulærvægt

Silica, kolloid vandfri

Paraffin , letflydende

Aftagelig beskyttende film

Polyesterfilm, fluoropolymerbelagt

Blæk

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar depotplasteret i brevet indtil det skal anvendes.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 4,6 mg/24 timer og Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 9,5 mg/24 timer depotplaster

Hvert børnesikrede brev er fremstillet af et

-papir / polyethylenterephthalat / aluminium / polyacrylnitril eller

-papir / polyethylenterephthalat / polyethylen / aluminium / polyamid

multilamineret materiale. Hvert brev indeholder ét depotplaster.

Hvert depotplaster er beskyttet med et lag af siliconiseret polyethylenterephthalat film.

Tilgængeligt i pakninger indeholdende 7, 30 eller 42 breve og i multipakninger med 60 (2×30) eller 90 (3×30) breve.

Rivastigmin "Stada Arzneimittel" 13,3 mg/24 timer depotplaster

Hvert børnesikrede brev er fremstillet af et

-papir / polyethylenterephthalat / aluminium / polyacrylnitril

- papir / polyethylenterephthalat / polyethylene / aluminium / polyamid

multilamineret materiale. Ét brev indeholder ét depotplaster.

Tilgængeligt i pakninger indeholdende 7 eller 30 breve og multipakninger indeholdende 60 (2×30) eller 90 (3×30) breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

4,6 mg/24 timer: 65635

9,5 mg/24 timer: 65636

13,3 mg/24 timer: 65637

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. november 2022