

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivastigmin STADA 4,6 mg/24 timmar depotplåster
Rivastigmin STADA 9,5 mg/24 timmar depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Varje plåster är ett tunt depotplåster av matrixtyp och består av tre lager.
Utsidan på det bakre lagret är genomskinligt, vit och märkt med svart tryckfärg enligt följande:

Rivastigmin STADA 4,6 mg/24 timmar depotplåster
Rivastigmine 4.6 mg/24 h

Rivastigmin STADA 9,5 mg/24 timmar depotplåster
Rivastigmine 9.5 mg/24 h

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 in vivo av rivastigmin
Rivastigmin Stada 4,6 mg/24 timmar	4,6 mg
Rivastigmin Stada 9,5 mg/24 timmar	9,5 mg

Initial dos

Behandlingen påbörjas med 4,6 mg/24 timmar.

Underhållsdos

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

Dosökning

9,5 mg/24 timmar är den rekommenderade dagliga effektiva dosen, som kan 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 tre dagar. I annat fall bör behandlingen återinsättas med Rivastigmin Stada 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 Rivastigmin Stada 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 väl tolererad 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 tolereras väl bör efter ett minimum av fyra veckors behandling, dosen 4,6 mg/24 timmar höjas till 9,5 mg/24 timmar, vilket är den rekommenderade effektiva dosen.

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

Särskilda patientgrupper

- **Pediatrik population:** Det finns ingen relevant användning av Rivastigmin Stada för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers demens.
- **Patienter som väger under 50 kg:** Särskild försiktighet skall iaktas vid titrering av dos över den rekommenderade effektiva dosen 9,5 mg/24 timmar för patienter som väger under 50 kg (se avsnitt

4.4). De kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar.

- Nedsatt leverfunktion: På grund av ökad exponering vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, vilket observerats för de orala läkemedelsformuleringarna, bör rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga. Patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Särskild försiktighet skall utövas vid titrering hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).
- Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

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 väder.
- Depotplåstret skall inte utsättas för yttre värmekällor (t ex överdrivet solande, bastu, solarium) under en längre tid.
- Plåstret skall inte klippas i bitar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, 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 Rivastigmin Stada depotplåster (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade och kan uppträda vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8).

Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symtom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Dehydrering kan vara associerat med allvarlig utgång.

Viktninskning

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

Bradykardi

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

Andra biverkningar

Försiktighet skall iaktas vid förskrivning av Rivastigmin Stada depotplåster:

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

Hudreaktioner på applikationsstället

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

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

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

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

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

Andra varningar och försiktighetsåtgärder

Rivastigmin kan förvärra eller framkalla extrapyramidala symtom.

Kontakt med ögonen bör undvikas efter hantering av Rivastigmin Stada 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). Titra dessa patienter försiktigt och övervaka dem med avseende på biverkningar (t.ex. överdrivet illamående eller kräkningar) och överväg att minska underhållsdosen till depotplåster med 4,6 mg/24 timmar om sådana biverkningar uppstår.
- Nedsatt leverfunktion: Patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion kan uppleva fler biverkningar. Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Särskild försiktighet skall iakttas vid titrering hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med rivastigmin depotplåster.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningar i tabellform

Av tabell 1 framgår de biverkningar som rapporterats hos 1 670 patienter med Alzheimers demens, som deltagit i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerad 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, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	

Vanliga	Huvudvärk, synkope, yrsel
Mindre vanliga	Psykomotorisk hyperaktivitet
Mycket sällsynta	Extrapiramidala symtom
Ingen känd frekvens	Försämring av Parkinsons sjukdom, krampanfall, tremor, somnolens, pleurototonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat	
Mindre vanliga	Bradykardi
Ingen känd frekvens	AV-block, förmaksflimmer, takykardi, sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Hypertoni
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta
Mindre vanliga	Magsår
Ingen känd frekvens	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit, förhöjda levervärden
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Utslag
Ingen känd frekvens	Pruritus, erytem, urtikaria, vesikler, utbredd allergisk dermatit
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Hudreaktioner på applikationsstället (t ex erytem*, pruritus*, ödem*, dermatit eller irritation på applikationsstället), asteniska tillstånd (t ex trötthet, asteni), pyrexia, viktnedgång.
Sällsynta	Fall

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

När högre doser än rivastigmin 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: sjukdomskänsla, förvirring, ökade svettningar (vanligt); duodenalt sår, angina pectoris (sällsynt); gastrointestinal blödning, (mycket sällsynt) och vissa fall av svåra kräkningar på grund av esofagusruptur (ingen känd frekvens).

Hudirritation

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

I två 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar mättes hudreaktionerna vid varje besök med hjälp av en skattningsskala. Hudirritation var mestadels lätt till måttlig i allvarlighetsgrad när det

observerades hos patienter som behandlades med rivastigmin depotplåster. Det klassades som allvarligt hos $\leq 2,2$ % av patienterna i dessa studier och hos $\leq 3,7$ % av patienterna som behandlades med rivastigmin depotplåster i en japansk studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

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

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

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

Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 3,4 timmar och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att alla rivastigmin depotplåster tas bort omedelbart. Inget ytterligare depotplåster skall ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Hämning av butyrylkolinesterasaktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med oralt rivastigmin var jämförbar med hämningen som erhöles av AChE-aktiviteten.

Kliniska studier vid Alzheimers demens

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

* $p \leq 0,05$ jämfört med placebo

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

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

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

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

Tabell 3

	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)		
	Rivastigmin depotplåster 9,5 mg/24 timmar	Rivastigmin kapslar 12 mg/dag	Placebo
ITT-LOCF population	N = 251	N = 256	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 initial 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 depotplåster 15 cm² (n = 265)		Rivastigmin depotplåster 10 cm² (n = 271)		Rivastigmin depotplåster 15 cm²		Rivastigmin depotplåster 10 cm²
			n	Medel värde	n	Medel värde	DLSM	95 % CI	p-värde
ADAS-Cog									
LOCF	DB-vecka 48	Utgångs värde	264	34,4	268	34,9			
		Värde	264	38,5	268	39,7			
		förändring	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227

ADCS-IADL									
LOCF	Vecka 48	Utgångs	265	27,5	271	25,8			
		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

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

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 och 0,77 för 9,5 mg/24 timmar depotplåster och 0,72 för 13,3 mg/24 timmar depotplåster, vilket således visar på mycket mindre fluktuation mellan dalkoncentrationen och den maximala koncentrationen än för den orala beredningsformen (FI = 3,96 (6 mg/dag) och 4,15 (12 mg/dag)).

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

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

Ett samband mellan exponering för aktiv substans vid steady state (rivastigmin och metaboliten NAP226-90) och kroppsvikt sågs hos patienter med Alzheimers demens. Jämfört med en patient som väger 65 kg skulle steady state-koncentrationerna av rivastigmin hos en patient som väger 35 kg vara cirka dubbelt så stor,

medan de för en patient som väger 100 kg skulle vara cirka hälften så stora. Kroppsviktens påverkan på exponeringen för aktiv substans tyder på att särskild uppmärksamhet bör ägnas patienter med mycket låg kroppsvikt under upptitreringen (se avsnitt 4.4).

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras via följande cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2B6. Som framgått av 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 spårmängder i urinen; utsöndring via njurarna är den främsta elimineringsvägen för metaboliterna vid behandling med depotplåster. Efter administrering av oralt ^{14}C -rivastigmin eliminerades det snabbt och i huvudsak fullständigt via njurarna (>90%) inom 24 timmar. Mindre än 1 % av den administrerade dosen utsöndras via avföringen.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester *in vitro* och *in vivo* förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en mer än 104 gånger högre dos än förutsedd klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller genotoxisk potential.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Stödfilm:

Polyesterfilm.

Läkemedelsmatris:

Akrylatbaserad häftmassa

Akrylatbaserad sampolymer innehållande butyl- och metylmetakrylat (80:20).

Vidhäftningslager:

Silikonbaserad häftmassa.

Skyddsfilm:
Fluorbelagd polyesterfilm.

Tryck:
Svart tryckfärg.

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
Förvara depotplåstret i plåsterkuvertet tills det skall användas.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Innerförpackning

Rivastigmin Stada 4,6 mg/24 timmar och Rivastigmin Stada 9,5 mg/24 timmar depotplåster är individuellt förpackade i barnskyddande kuvert. Kuverten är värmeförseglade och tillverkade av papper/(PET)/aluminium (PAN multi-laminerat material).
Varje plåsterkuvert innehåller ett depotplåster.

Ytterförpackning

Plåsterkuverten är förpackade i en kartong.
Finns i förpackningar om 7, 10, 30, 50, 60 eller 90 depotplåster och i multipelförpackning om 60 (2x30), 90 (3x30) eller 100 (2x50) depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4,6 mg/24 timmar: 46957
9,5 mg/24 timmar: 46958

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-08-01/2018-01-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-25