

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prometax 1,5 mg hårde kapsler  
Prometax 3,0 mg hårde kapsler  
Prometax 4,5 mg hårde kapsler  
Prometax 6,0 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Prometax 1,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin.

### Prometax 3,0 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3,0 mg rivastigmin.

### Prometax 4,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin.

### Prometax 6,0 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6,0 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

### Prometax 1,5 mg hårde kapsler

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med gul hætte og gul skal, med "ENA 713 1,5 mg" præget med rødt på kapselskallen.

### Prometax 3,0 mg hårde kapsler

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med orange hætte og orange skal, med "ENA 713 3 mg" præget med rødt på kapselskallen.

### Prometax 4,5 mg hårde kapsler

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med rød hætte og rød skal, med "ENA 713 4,5 mg" præget med hvidt på kapselskallen.

### Prometax 6,0 mg hårde kapsler

Råhvidt til svagt gulligt pulver i en kapsel med rød hætte og orange skal, med "ENA 713 6 mg" præget med rødt på kapselskallen.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

Symptomatisk behandling af let til moderat svær demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens eller demens, associeret med Parkinsons sygdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Rivastigminterapi bør kun påbegyndes, hvis der er en plejegyvendende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

#### Dosering

Rivastigmin skal indtages to gange daglig sammen med henholdsvis morgen- og aftensmåltid. Kapslerne skal synkes hele.

#### Initialdosis

1,5 mg to gange daglig.

#### Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange daglig. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange daglig. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange daglig skal også være baseret på god tolerance af den aktuelle dosis og kan overvejes efter mindst to ugers behandling på det pågældende dosisniveau.

Hvis der observeres bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed), vægttab eller forværring af ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom, i løbet af behandlingen, vil disse muligvis kunne undgås ved udeladelse af en eller flere doser. Hvis bivirkningerne varer ved, bør den daglige dosis midlertidigt nedsættes til det niveau, som tidligere tåltet godt, eller behandlingen kan seponeres.

#### Vedligeholdelsesdosis

Den effektive dosis er 3 til 6 mg to gange daglig; for at opnå maksimal terapeutisk fordel skal patienterne holdes på den højeste dosis, som de tåler godt. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 6 mg to gange daglig.

Der kan foregå vedligeholdelsesbehandling så længe, der er terapeutisk effekt for patienten. Derfor bør den kliniske effekt af rivastigmin revurderes løbende, specielt hos patienter, der behandles med doser mindre end 3 mg to gange daglig. Hvis der ikke er en positiv ændring i patientens tilbagefaldsrate af demenssymptomer efter 3 måneders vedligeholdelsesbehandling, bør behandlingen afbrydes. Behandlingsophør bør også overvejes, når der ikke længere eksisterer nogen tegn på terapeutisk effekt.

Individuelt respons på rivastigmin kan ikke forudsiges. Dog blev der set en bedre effekt hos Parkinsons patienter med moderat demens. Tilsvarende blev der observeret en større effekt hos Parkinsons patienter med visuelle hallucinationer (se pkt. 5.1).

Behandlingens effekt er ikke blevet undersøgt i placebo-kontrollerede studier ud over 6 måneder.

#### Genoptagelse af terapi

Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig. Dosistitreringen skal udføres som tidligere beskrevet.

## Særlige populationer

### Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere dosisafhængige bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Prometax kapsler kan dog bruges hos denne patientpopulation under forudsætning af nøje monitorering (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Prometax hos den pædiatriske population til indikationen Alzheimers demens.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof rivastigmin, over for 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. Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig for at mindske risikoen for bivirkninger (f.eks. opkastning).

Hudreaktioner på applikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster og er ofte lette eller moderate i intensitet. 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).

Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Dosistitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertension og hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens og forværring af ekstrapyramidale symptomer, specielt tremor hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom) er observeret kort efter dosisøgning. Nævnte bivirkninger responderer muligvis på dosisreduktion. I andre tilfælde er Prometax blevet seponeret (se pkt. 4.8).

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.

Patienter med Alzheimers sygdom kan tabe sig. Kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin, har været sat i forbindelse med vægttab hos disse patienter. Patienters vægt bør monitoreres gennem behandlingen.

I tilfælde af alvorlig opkastning, der er associeret med rivastigminbehandling, skal der foretages passende dosisjustering som anbefalet i afsnit 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør afsnit 4.8). Sådanne hændelser synes at forekomme særligt efter dosisstigninger eller høje doser af rivastigmin.

Der kan opstå elektrokardiogram QT-forlængelse hos patienter behandlet med visse kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed tilrådes hos patienter med allerede eksisterende QT-forlængelse eller hvis det er forekommet i familien. Forsigtighed tilrådes også hos patienter med højere risiko for at udvikle torsade de pointes, 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 inducere QT-forlængelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet (se pkt. 4.5 og 4.8).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af rivastigmin til patienter med sygt sinussyndrom eller overledningsdefekter (sino-atrialt blok, atrio-ventrikulært blok) (jævnfør afsnit 4.8).

Rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme.

Kolinesterasehæmmere bør udskrives med forsigtighed til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Kolinomimetika kan forårsage eller forværre urinvejsobstruktion og krampeanfald. Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af patienter, der er prædisponerede for sådanne sygdomme.

Brugen af rivastigmin til patienter med svær demens af Alzheimers sygdom eller associeret med Parkinsons sygdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv tilbagegang) er ikke blevet undersøgt, og anvendelse hos disse patientpopulationer kan derfor ikke anbefales.

Som andre kolinomimetika kan rivastigmin forværre eller fremkalde ekstrapyramidale symptomer. Forværring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, gangforstyrrelser) og forøget incidens eller intensitet af tremor er blevet observeret hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.8). Disse hændelser førte til seponering af rivastigmin i nogle tilfælde (f.eks. seponering grundet tremor 1,7% på rivastigmin versus 0% på placebo). Klinisk monitorering er anbefalet for disse bivirkninger.

## Særlige populationer

Patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Dosisanbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance skal følges nøje. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Prometax kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.

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

Rivastigmin kan, som en kolinesterasehæmmer, muligvis forstærke virkningerne af muskelrelaksantia af succinylkolintypen under anæstesi. Det 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 parasymptomimetika. 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 QT-forlængende- eller torsades de pointes-inducerende lægemidler såsom antipsykotika fx 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 rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og rivastigmin.

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

Der blev ikke observeret negative virkninger af rivastigmin på fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Rivastigmins virkning på human fertilitet er ukendt.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alzheimers sygdom kan medføre gradvis forringelse af køreegenskaber eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre svimmelhed og døsighed, specielt ved indledning af behandling eller øgning af dosis. 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 udviklede maskiner løbende vurderes af den behandlende læge.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er gastrointestinale, inklusive kvalme (38%) og opkastning (23%), særligt under dosistitrering. Kvindelige patienter i kliniske studier viste sig at være mere modtagelige end mandlige patienter med hensyn til gastrointestinale bivirkninger og vægttab.

### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger i tabel 1 og tabel 2 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne i tabel 1 er rapporteret hos patienter med Alzheimers demens, som har fået Prometax.

**Tabel 1**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget sjælden	Urinvejsinfektion
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Anoreksi
Almindelig	Nedsat appetit
Ikke kendt	Dehydrering
<b>Psyriske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Mareridt
Almindelig	Agitation
Almindelig	Konfusion
Almindelig	Angst
Ikke almindelig	Søvnløshed
Ikke almindelig	Depression
Meget sjælden	Hallucinationer
Ikke kendt	Aggression, rastløshed
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Døsighed
Almindelig	Tremor
Ikke almindelig	Besvimmelhedsanfald
Sjælden	Krampeanfald
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom)
<b>Hjerte</b>	
Sjælden	Angina pectoris
Meget sjælden	Kardielle arytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi)
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget sjælden	Hypertension
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Meget almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjælden	Mavesår og sår på tolvfingertarmen
Meget sjælden	Gastrointestinal blødning
Meget sjælden	Pankreatitis
Ikke kendt	Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med øsofagusruptur (se pkt 4.4).
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke almindelig	Forhøjede leverfunktionstest
Ikke kendt	Hepatitis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Hyperhidrose
Sjælden	Udslæt
Ikke kendt	Kløe, allergisk dermatitis (dissemineret)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Generel utilpashed
Ikke almindelig	Fald
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægttab



Følgende bivirkninger er blevet observeret med Prometax depotplaster: delirium, feber, nedsat appetit, urininkontinens (almindelig), psykomotorisk hyperaktivitet (ikke almindelig), erytem, urticaria, blærer, allergisk dermatitis (ikke kendt).

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret fra kliniske studier med Prometax kapsler hos patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom.

**Tabel 2**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Nedsat appetit
Almindelig	Dehydrering
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Søvnløshed
Almindelig	Angst
Almindelig	Rastløshed
Almindelig	Visuelle hallucinationer
Almindelig	Depression
Ikke kendt	Aggression
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Tremor
Almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Døsighed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Parkinsons sygdom (forværring)
Almindelig	Bradykinesi
Almindelig	Dyskinesi
Almindelig	Hypokinesi
Almindelig	Tandhjulsrigiditet
Ikke almindelig	Dystoni
<b>Hjerte</b>	
Almindelig	Bradykardi
Almindelig	Atrieflimren
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Hypertension
Ikke almindelig	Hypotension
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Almindelig	Øget sputsekretion
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Hepatitis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Hyperhidrose
Ikke kendt	Allergisk dermatitis (dissemineret)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Fald
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse
Almindelig	Parkinsonlignende gang

Yderligere er følgende bivirkning blevet observeret i et studie med patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom, som har fået behandling med Prometax depotplaster: agitation (almindelig).

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers studie, der blev udført med Prometax hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom med præ-definerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer.

**Tabel 3**

<b>Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom</b>	<b>Prometax n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Totalt antal patienter i studiet	362 (100)	179 (100)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spyttsekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevægelsesforstyrrelser	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnorm måde at gå på	5 (1,4)	0
Muskelstivhed	1 (0,3)	0
Balanceforstyrrelser	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stivhed	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

#### 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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering 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 sputsekretion.

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, døsigthed, konfusion, hypertension, hallucinationer og utilpashed.

### Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og en acetylkolinesterasehæmning, som varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering ikke at indgive yderligere dosis af rivastigmin i de efterfølgende 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 initial dosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængigt af klinisk respons. Anvendelse af scopolamin som antidot kan ikke anbefales.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

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 af demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en peroral 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 afhængig af dosis op til 6 mg, der blev indgivet to gange daglig, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylcholinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

## Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin er blevet påvist ved brug af tre uafhængige og domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev vurderet med periodiske intervaller gennem 6 måneders behandlingsperioder. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (*Progressive Deterioration Scale*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender, og så videre).

Patienterne i studiet havde en MMSE (Mini-Mental State Examination) score på 10–24.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible dosisstudier ud af tre pivotale 26-ugers multicenterstudier hos patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, er vist i Tabel 4 nedenfor. Klinisk relevant forbedring var i disse studier på forhånd defineret som en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, forbedring af CIBIC-Plus eller en forbedring på mindst 10% af PDS.

Ydermere er en post-hoc definition af respons vist i samme tabel. Den sekundære definition af respons krævede en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, ingen forværring af CIBIC-Plus og ingen forværring af PDS. Den gennemsnitlige aktuelle dagsdosis for responderende i 6–12 mg gruppen, der svarede til denne definition, var 9,3 mg. Det er vigtigt at bemærke, at de benyttede skalaer til sådanne målinger varierer, og at direkte sammenligninger af resultater for forskellige terapeutiske stoffer ikke er valide.

**Tabel 4**

	Patienter med klinisk signifikant respons (%)			
	Intention to Treat		Last Observation Carried Forward	
Måling af respons	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mindst 4-pointsforbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: mindst 10% forbedring	26***	17	30***	18
Mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog med ingen forværring af CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

## Kliniske studier af demens, associeret med Parkinsons sygdom

Effekten af rivastigmin ved demens, associeret med Parkinsons sygdom, er demonstreret i et 24-ugers multicenter, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret hovedstudie og dets 24-ugers open-label forlængelsesfase. Patienter, der var involveret i dette studie, havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10–24. Effekten blev fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabel 5**

<b>Demens associeret med Parkinsons sygdom</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Prometax</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>ITT + RDO population</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gennemsnitlig baseline ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ikke relevant	ikke relevant
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		ikke relevant	0,007 <sup>2</sup>
<b>ITT - LOCF population</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gennemsnitlig baseline ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ikke relevant	ikke relevant
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		ikke relevant	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en co-variabel. En positiv ændring indikerer forbedring.

<sup>2</sup> Middeldata vist for belejlighed, kategorisk analyse, der blev udført ved brug af van Elteren-test  
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward.

Selvom behandlingseffekten blev demonstreret i den samlede studiepopulation, indikerede data, at en større behandlingseffekt i forhold til placebo blev set i subgruppen af patienter med moderat demens, associeret med Parkinsons sygdom. Tilsvarende blev der observeret en større behandlingseffekt hos patienter med visuelle hallucinationer (se tabel 6).

Tabel 6

Demens, associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-C og Prometax	ADAS-C og Placebo	ADAS-C og Prometax	ADAS-C og Placebo
	<b>Patienter med visuelle hallucinationer</b>		<b>Patienter uden visuelle hallucinationer</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gennemsnitlig baseline ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Justeret behandlingsforskel		4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>
p-værdi versus placebo		0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>
	<b>Patienter med moderat demens (MMSE 10-17)</b>		<b>Patienter med mild demens (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gennemsnitlig baseline ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Justeret behandlingsforskel		4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>
p-værdi versus placebo		0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som covariat. En positiv ændring indikerer forbedring.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Rivastigmin absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås på ca. 1 time. Som følge af rivastigmins reaktion med sit målenzym er stigningen i biotilgængelighed ca. 1,5 gange højere end forventet fra øgningen af dosis. Absolut biotilgængelighed efter en 3 mg dosis er ca. 36%±13%. Indgift af rivastigmin sammen med føde forsinker optagelsen ( $t_{max}$ ) med 90 min, sænker  $C_{max}$  og øger AUC med ca. 30%.

### Fordeling

Proteinbinding af rivastigmin er ca. 40%. Det krydser let blodhjernebarrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8–2,7 l/kg.

## Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt (halveringstid i plasma er ca. 1 time), primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til den decarbamylerede metabolit. Denne metabolit viser *in vitro* 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 viser, at CYP-isoenzymer kun i ringe grad er involveret i rivastigmin-metabolisering. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 l/t efter en 0,2 mg intravenøs dosis og faldt til 70 l/t efter en 2,7 mg intravenøs dosis.

## Elimination

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af <sup>14</sup>C-rivastigmin var renal udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den indgivne dosis udskilles med fæces. Der er ikke nogen akkumulering af rivastigmin eller decarbamyleret metabolit hos patienter med Alzheimers sygdom.

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

## Særlige populationer

### Ældre

Selv om biotilgængeligheden for rivastigmin er højere hos ældre end hos yngre raske frivillige forsøgspersoner, viste studier af Alzheimerpatienter i alderen mellem 50 og 92 år ingen ændring i biotilgængelighed med alderen.

### Nedsat leverfunktion

C<sub>max</sub> for rivastigmin var cirka 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

### Nedsat nyrefunktion

C<sub>max</sub> og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer; der var dog ingen ændringer af C<sub>max</sub> og AUC for rivastigmin hos personer med svært nedsat nyrefunktion.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kroniske toksicitetsstudier af rotter, mus og hunde viste kun effekter, der var forbundet med en unormal høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen mål-organtoksicitet. Der blev ikke fundet nogen human sikkerhedsmargin i dyreforsøgene 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 Abberation Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10<sup>4</sup> gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo* micronucleus-testen var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke genotoksisk potentiale.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet i studier med mus og rotter ved den maksimalt tolererede dosis, selvom optagelsen af rivastigmin og dets metabolitter var lavere end den humane optagelse. Når mængde og koncentration af rivastigmin og dets metabolitter blev sat i relation til arealet af legemsoverfladen var det omtrent ækvivalent til den maksimalt anbefalede humane daglige dosis på 12 mg; ved sammenligning med maksimal human dosis blev der dog opnået en seksdobling af dosis hos dyr.

Rivastigmin passerer placenten og udskilles i mælk hos dyr. Studier med drægtige rotter og kaniner med oral indgift af rivastigmin gav ingen indikation for et teratogent potentiale. Rottestudier med oral indgift af rivastigmin viste ingen negative virkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos hanner og hunner for hverken forældrene eller deres afkom.

Rivastigmin viste potentiale for let øjen/mucosal irritation i et studie med kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Gelatine  
Magnesiumstearat  
Hydroxypropylmethylcellulose  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Silica, kolloid vandfri  
Gul jernoxid (E 172)  
Rød jernoxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)  
Shellac

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Bliester med klar PVC-bund og blå folielåg med 14 kapsler. Hver æske indeholder 28, 56 eller 112 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.



## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Prometax 1,5 mg hårde kapsler

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg hårde kapsler

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg hårde kapsler

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg hårde kapsler

EU/1/98/092/010-12

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. december 1998

Dato for seneste fornyelse: 21. maj 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prometax 2 mg/ml oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 2 mg rivastigmin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 3 ml oral opløsning indeholder 3 mg natriumbenzoat (E 211).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, gul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

Symptomatisk behandling af let til moderat svær demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens eller demens, associeret med Parkinsons sygdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Rivastigminterapi bør kun påbegyndes, hvis der er en plejegendende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

#### Dosering

Rivastigmin oral opløsning skal indtages to gange daglig sammen med henholdsvis morgen- og aftensmåltid. Den doserede mængde oral opløsning skal udtages fra flasken ved hjælp af den vedlagte orale doseringssprøjte. Rivastigmin oral opløsning kan synkes direkte fra sprøjten. Rivastigmin oral opløsning og rivastigmin-kapsler kan substitueres ved ens dosis.

#### Initialdosis

1,5 mg to gange daglig.

#### Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange daglig. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange daglig. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange daglig skal også være baseret på god tolerance af den aktuelle dosis og kan overvejes efter mindst to ugers behandling på det pågældende dosisniveau.

Hvis der observeres bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed), vægttab eller forværring af ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom, i løbet af behandlingen, vil disse muligvis kunne undgås ved udeladelse af en eller flere doser. Hvis bivirkningerne varer ved, bør den daglige dosis midlertidigt nedsættes til det niveau, som tidligere tåles godt, eller behandlingen kan seponeres.

#### Vedligeholdelsesdosis

Den effektive dosis er 3 til 6 mg to gange daglig; for at opnå maksimal terapeutisk fordel skal patienterne holdes på den højeste dosis, som de tåler godt. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 6 mg to gange daglig.

Der kan foregå vedligeholdelsesbehandling så længe, der er terapeutisk effekt for patienten. Derfor bør den kliniske effekt af rivastigmin revurderes løbende, specielt hos patienter, der behandles med doser mindre end 3 mg to gange daglig. Hvis der ikke er en positiv ændring i patientens tilbagefaldsrate af demenssymptomer efter 3 måneders vedligeholdelsesbehandling, bør behandlingen afbrydes. Behandlingsophør bør også overvejes, når der ikke længere eksisterer nogen tegn på terapeutisk effekt.

Individuelt respons på rivastigmin kan ikke forudsiges. Dog blev der set en bedre effekt hos Parkinsons patienter med moderat demens. Tilsvarende blev der observeret en større effekt hos Parkinsons patienter med visuelle hallucinationer (se pkt. 5.1).

Behandlingens effekt er ikke blevet undersøgt i placebo-kontrollerede studier ud over 6 måneder.

#### Genoptagelse af terapi

Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig. Dosistitreringen skal udføres som tidligere beskrevet.

#### Særlige populationer

##### Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere dosisafhængige bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Prometax kapsler kan dog bruges hos denne patientpopulation under forudsætning af nøje monitorering (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Prometax hos den pædiatriske population til indikationen Alzheimers demens.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof rivastigmin, over for 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. Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig for at mindske risikoen for bivirkninger (f.eks. opkastning).

Hudreaktioner på applikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster og er ofte lette eller moderate i intensitet. 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).

Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Dosistitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertension og hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens og forværring af ekstrapyramidale symptomer, specielt tremor hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom) er observeret kort efter dosisøgning. Nævnte bivirkninger responderer muligvis på dosisreduktion. I andre tilfælde er Prometax blevet seponeret (se pkt. 4.8).

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.

Patienter med Alzheimers sygdom kan tabe sig. Kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin, har været sat i forbindelse med vægttab hos disse patienter. Patienters vægt bør monitoreres gennem behandlingen.

I tilfælde af alvorlig opkastning, der er associeret med rivastigminbehandling, skal der foretages passende dosisjustering som anbefalet i afsnit 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (jævnfør afsnit 4.8). Sådanne hændelser synes at forekomme særligt efter dosisstigninger eller høje doser af rivastigmin.

Der kan opstå elektrokardiogram QT-forlængelse hos patienter behandlet med visse kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed tilrådes hos patienter med allerede eksisterende QT-forlængelse eller hvis det er forekommet i familien. Forsigtighed tilrådes også hos patienter med højere risiko for at udvikle torsade de pointes, 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 inducere QT-forlængelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet (se pkt. 4.5 og 4.8).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af rivastigmin til patienter med sygt sinussyndrom eller overledningsdefekter (sino-atrialt blok, atrio-ventrikulært blok) (jævnfør afsnit 4.8).

Rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme.

Kolinesterasehæmmere bør udskrives med forsigtighed til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Kolinomimetika kan forårsage eller forværre urinvejsobstruktion og krampeanfald. Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af patienter, der er prædisponerede for sådanne sygdomme.

Brugen af rivastigmin til patienter med svær demens af Alzheimers sygdom eller associeret med Parkinsons sygdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv tilbagegang) er ikke blevet undersøgt, og anvendelse hos disse patientpopulationer kan derfor ikke anbefales.

Som andre kolinomimetika kan rivastigmin forværre eller fremkalde ekstrapyramidale symptomer. Forværring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, gangforstyrrelser) og forøget incidens eller intensitet af tremor er blevet observeret hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.8). Disse hændelser førte til seponering af rivastigmin i nogle tilfælde (f.eks. seponering grundet tremor 1,7% på rivastigmin versus 0% på placebo). Klinisk monitorering er anbefalet for disse bivirkninger.

### Særlige populationer

Patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Dosisanbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance skal følges nøje. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Prometax kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.

### Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Et af hjælpestofferne i Prometax oral opløsning er natriumbenzoat (E 211). Benzoesyre er mildt irriterende for huden, øjnene og slimhinderne.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Rivastigmin kan, som en kolinesterasehæmmer, muligvis forstærke virkningerne af muskelrelaksantia af succinylkolinotypen under anæstesi. Det 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 parasymptomimetika. 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 QT-forlængende- eller torsades de pointes-inducerende lægemidler såsom antipsykotika fx 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 rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og rivastigmin.

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

Der blev ikke observeret negative virkninger af rivastigmin på fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Rivastigmins virkning på human fertilitet er ukendt.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Alzheimers sygdom kan medføre gradvis forringelse af køreegenskaber eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre svimmelhed og døsighed, specielt ved indledning af behandling eller øgning af dosis. 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 udviklede maskiner løbende vurderes af den behandelende læge.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er gastrointestinale, inklusive kvalme (38%) og opkastning (23%), særligt under dosistitrering. Kvindelige patienter i kliniske studier viste sig at være mere modtagelige end mandlige patienter med hensyn til gastrointestinale bivirkninger og vægttab.

##### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger i tabel 1 og tabel 2 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne i tabel 1 er rapporteret hos patienter med Alzheimers demens, som har fået Prometax.

**Tabel 1**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget sjælden	Urinvejsinfektion
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Anoreksi
Almindelig	Nedsat appetit
Ikke kendt	Dehydrering
<b>Psyriske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Mareridt
Almindelig	Agitation
Almindelig	Konfusion
Almindelig	Angst
Ikke almindelig	Søvnløshed
Ikke almindelig	Depression
Meget sjælden	Hallucinationer
Ikke kendt	Aggression, rastløshed
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Døsighed
Almindelig	Tremor
Ikke almindelig	Besvimmeltesanfald
Sjælden	Krampeanfald
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom)
<b>Hjerte</b>	
Sjælden	Angina pectoris
Meget sjælden	Kardielle arytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi)
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget sjælden	Hypertension
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Meget almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Sjælden	Mavesår og sår på tolvfingertarmen
Meget sjælden	Gastrointestinal blødning
Meget sjælden	Pankreatitis
Ikke kendt	Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med øsofagusruptur (se pkt 4.4).
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke almindelig	Forhøjede leverfunktionstest
Ikke kendt	Hepatitis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Hyperhidrose
Sjælden	Udslæt
Ikke kendt	Kløe, allergisk dermatitis (dissemineret)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Generel utilpashed
Ikke almindelig	Fald
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægttab



Følgende bivirkninger er blevet observeret med Prometax depotplaster: delirium, feber, nedsat appetit, urininkontinens (almindelig), psykomotorisk hyperaktivitet (ikke almindelig), erytem, urticaria, blærer, allergisk dermatitis (ikke kendt).

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret fra kliniske studier med Prometax kapsler hos patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom.

**Tabel 2**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Nedsat appetit
Almindelig	Dehydrering
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Søvnløshed
Almindelig	Angst
Almindelig	Rastløshed
Almindelig	Visuelle hallucinationer
Almindelig	Depression
Ikke kendt	Aggression
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Tremor
Almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Døsighed
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Parkinsons sygdom (forværring)
Almindelig	Bradykinesi
Almindelig	Dyskinesi
Almindelig	Hypokinesi
Almindelig	Tandhjulsrigiditet
Ikke almindelig	Dystoni
<b>Hjerte</b>	
Almindelig	Bradykardi
Almindelig	Atrieflimren
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok
Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Hypertension
Ikke almindelig	Hypotension
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme
Meget almindelig	Opkastning
Almindelig	Diarré
Almindelig	Abdominale smerter og dyspepsi
Almindelig	Øget sputsekretion
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Hepatitis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Hyperhidrose
Ikke kendt	Allergisk dermatitis (dissemineret)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Fald
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse
Almindelig	Parkinsonlignende gang

Yderligere er følgende bivirkning blevet observeret i et studie med patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom, som har fået behandling med Prometax depotplaster: agitation (almindelig).

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers studie, der blev udført med Prometax hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom med præ-definerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer.

**Tabel 3**

<b>Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom</b>	<b>Prometax n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Totalt antal patienter i studiet	362 (100)	179 (100)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spyttsekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevægelsesforstyrrelser	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnorm måde at gå på	5 (1,4)	0
Muskelstivhed	1 (0,3)	0
Balanceforstyrrelser	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stivhed	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

#### 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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering 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 sputsekretion.

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, dødsighed, konfusion, hypertension, hallucinationer og utilpashed.

### Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og en acetylkolinesterasehæmning, som varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering ikke at indgive yderligere dosis af rivastigmin i de efterfølgende 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 initial dosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængigt af klinisk respons. Anvendelse af scopolamin som antidot kan ikke anbefales.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

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 af demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en peroral 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 afhængig af dosis op til 6 mg, der blev indgivet to gange daglig, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylcholinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

## Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin er blevet påvist ved brug af tre uafhængige og domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev vurderet med periodiske intervaller gennem 6 måneders behandlingsperioder. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (*Progressive Deterioration Scale*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender, og så videre).

Patienterne i studiet havde en MMSE (Mini-Mental State Examination) score på 10–24.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible dosisstudier ud af tre pivotale 26-ugers multicenterstudie hos patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, er vist i Tabel 4 nedenfor. Klinisk relevant forbedring var i disse studier på forhånd defineret som en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, forbedring af CIBIC-Plus eller en forbedring på mindst 10% af PDS.

Ydermere er en post-hoc definition af respons vist i samme tabel. Den sekundære definition af respons krævede en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, ingen forværring af CIBIC-Plus og ingen forværring af PDS. Den gennemsnitlige aktuelle dagsdosis for responderende i 6–12 mg gruppen, der svarede til denne definition, var 9,3 mg. Det er vigtigt at bemærke, at de benyttede skalaer til sådanne målinger varierer, og at direkte sammenligninger af resultater for forskellige terapeutiske stoffer ikke er valide.

**Tabel 4**

	Patienter med klinisk signifikant respons (%)			
	Intention to Treat		Last Observation Carried Forward	
Måling af respons	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mindst 4-pointsforbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: mindst 10% forbedring	26***	17	30***	18
Mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog med ingen forværring af CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

## Kliniske studier af demens, associeret med Parkinsons sygdom

Effekten af rivastigmin ved demens, associeret med Parkinsons sygdom, er demonstreret i et 24-ugers multicenter, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret hovedstudie og dets 24-ugers open-label forlængelsesfase. Patienter, der var involveret i dette studie, havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10–24. Effekten blev fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabel 5**

<b>Demens associeret med Parkinsons sygdom</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Prometax</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>ITT + RDO population</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gennemsnitlig baseline ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ikke relevant	ikke relevant
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		ikke relevant	0,007 <sup>2</sup>
<b>ITT - LOCF population</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gennemsnitlig baseline ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ikke relevant	ikke relevant
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		ikke relevant	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en co-variabel. En positiv ændring indikerer forbedring.

<sup>2</sup> Middeldata vist for belejlighed, kategorisk analyse, der blev udført ved brug af van Elteren-test  
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward.

Selvom behandlingseffekten blev demonstreret i den samlede studiepopulation, indikerede data, at en større behandlingseffekt i forhold til placebo blev set i subgruppen af patienter med moderat demens, associeret med Parkinsons sygdom. Tilsvarende blev der observeret en større behandlingseffekt hos patienter med visuelle hallucinationer (se tabel 6).

Tabel 6

Demens, associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-C og Prometax	ADAS-C og Placebo	ADAS-C og Prometax	ADAS-C og Placebo
	<b>Patienter med visuelle hallucinationer</b>		<b>Patienter uden visuelle hallucinationer</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gennemsnitlig baseline ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Justeret behandlingsforskel		4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>
p-værdi versus placebo		0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>
	<b>Patienter med moderat demens (MMSE 10-17)</b>		<b>Patienter med mild demens (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gennemsnitlig baseline ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Justeret behandlingsforskel		4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>
p-værdi versus placebo		0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som covariat. En positiv ændring indikerer forbedring.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Rivastigmin absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås på ca. 1 time. Som følge af rivastigmins reaktion med sit målenzym er stigningen i biotilgængelighed ca. 1,5 gange højere end forventet fra øgningen af dosis. Absolut biotilgængelighed efter en 3 mg dosis er ca. 36%±13%. Indgift af rivastigmin oral opløsningsformen med føde forsinket optagelsen ( $t_{max}$ ) med 74 min, sænker  $C_{max}$  med 43% og øger AUC med ca. 9%.

### Fordeling

Proteinbinding af rivastigmin er ca. 40%. Det krydser let blodhjernebarrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8–2,7 l/kg.

## Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt (halveringstid i plasma er ca. 1 time), primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til den decarbamylerede metabolit. Denne metabolit viser *in vitro* 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 viser, at cCYP-isoenzymer kun i ringe grad er involveret i rivastigmin-metabolisering. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 l/t efter en 0,2 mg intravenøs dosis og faldt til 70 l/t efter en 2,7 mg intravenøs dosis.

## Elimination

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af <sup>14</sup>C-rivastigmin var renal udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den indgivne dosis udskilles med fæces. Der er ikke nogen akkumulering af rivastigmin eller decarbamyleret metabolit hos patienter med Alzheimers sygdom.

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

## Særlige populationer

### Ældre

Selv om biotilgængeligheden for rivastigmin er højere hos ældre end hos yngre raske frivillige forsøgspersoner, viste studier af Alzheimerpatienter i alderen mellem 50 og 92 år ingen ændring i biotilgængelighed med alderen.

### Nedsat leverfunktion

C<sub>max</sub> for rivastigmin var cirka 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

### Nedsat nyrefunktion

C<sub>max</sub> og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer; der var dog ingen ændringer af C<sub>max</sub> og AUC for rivastigmin hos personer med svært nedsat nyrefunktion.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kroniske toksicitetsstudier af rotter, mus og hunde viste kun effekter, der var forbundet med en unormal høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen mål-organtoksicitet. Der blev ikke fundet nogen human sikkerhedsmargin i dyreforsøgene 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 Abberation Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 10<sup>4</sup> gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo* micronucleus-testen var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke genotoksisk potentiale.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet i studier med mus og rotter ved den maksimalt tolererede dosis, selvom optagelsen af rivastigmin og dets metabolitter var lavere end den humane optagelse. Når mængde og koncentration af rivastigmin og dets metabolitter blev sat i relation til arealet af legemsoverfladen var det omtrent ækvivalent til den maksimalt anbefalede humane daglige dosis på 12 mg; ved sammenligning med maksimal human dosis blev der dog opnået en seksdobling af dosis hos dyr.

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælk hos dyr. Studier med drægtige rotter og kaniner med oral indgift af rivastigmin gav ingen indikation for et teratogent potentiale. Rottestudier med oral indgift af rivastigmin viste ingen negative virkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos hanner og hunner for hverken forældrene eller deres afkom.

Rivastigmin viste potentiale for let øjen/mucosal irritation i et studie med kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumbenzoat (E 211)  
Citronsyre  
Natriumcitrat  
Vandopløselig quinolingult farve (E 104)  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Prometax oral opløsning skal anvendes inden 1 måned efter, at flasken er åbnet.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i opretstående stilling.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type III brun glasflaske med børnesikret låg, isat rør med holder hvori doseringsprøjten fastgøres. Flaske med 50 ml eller 120 ml. Den orale opløsning er pakket sammen med en oral doseringssprøjte i et plastikrør.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Den doserede mængde opløsning skal udtages fra flasken ved hjælp af den vedlagte orale doseringssprøjte.



## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/013  
EU/1/98/092/018

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. december 1998  
Dato for seneste fornyelse: 21. maj 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster  
Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster  
Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigiver 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 5 cm<sup>2</sup> indeholder 9 mg rivastigmin.

### Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigiver 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 10 cm<sup>2</sup> indeholder 18 mg rivastigmin.

### Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster frigiver 13,3 mg rivastigmin pr. 24 timer. Hvert depotplaster på 15 cm<sup>2</sup> indeholder 27 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster

### Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tyndt depotplaster af matrixtypen og består af tre lag. Ydersiden af det bagerste lag er beige og mærket "Prometax", "4.6 mg/24 h" og "AMCX".

### Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tyndt depotplaster af matrixtypen og består af tre lag. Ydersiden af det bagerste lag er beige og mærket "Prometax", "9.5 mg/24 h" og "BHDI".

### Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

Hvert depotplaster er et tyndt depotplaster af matrixtypen og består af tre lag. Ydersiden af det bagerste lag er beige og mærket "Prometax", "13.3 mg/24 h" og "CNFU".

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

## 4.2 Dosering og administration

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 <i>in vivo</i>
Prometax 4,6 mg/24 timer	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 timer	9,5 mg
Prometax 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 (fx 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 Prometax kapsler eller oral opløsning, skiftes til Prometax 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 Prometax 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 opmærksomhed 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

Depotplasteret påføres én gang dagligt på ren, tør, hårløs intakt sund hud på ryg, 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 det 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 falder 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 (fx kraftigt sollys, sauna, solarium) i længre perioder.
- Plasteret må ikke klippes i stykker.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof rivastigmin, over for 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 resulterer i overdosering

Forkert brug af lægemidlet og doseringsfejl med Prometax 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 Prometax 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 Prometax depotplastre.

## Bradykardi

Der kan opstå elektrokardiogram QT-forlængelse hos patienter behandlet med visse kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed tilrådes hos patienter med allerede eksisterende QT-forlængelse eller hvis det er forekommet i familien. Forsigtighed tilrådes også hos patienter med højere risiko for at udvikle torsade de pointes, 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 inducere QT-forlængelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet (se pkt. 4.5 og 4.8).

## Andre bivirkninger

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Prometax 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 Prometax 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 (fx 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 Prometax 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 parasymptomimetika. 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 QT-forlængende- eller torsades de pointes-inducerende lægemidler såsom antipsykotika fx 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 associeres ikke med en ændring i rivastigmins kinetik eller en øget risiko for klinisk relevante uønskede virkninger. Eksempler på disse lægemidler er: antacida, antiemetika, antidiabetika, centralt virkende antihypertensiva, calciumantagonister, inotrope midler, midler mod angina pectoris, non-steroid antiinflammatoriske stoffer, østrogener, analgetika, benzodiazepiner og antihistaminer.

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 Fertilitet, 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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 Prometax depotplaster. De næst mest 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 ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  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 Prometax depotplastre med en varighed på 24-48 uger og fra post-marketing data i randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivkontrollerede kliniske studier.

**Tabel 1**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Urinvejsinfektion
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Anoreksi, nedsat appetit
Ikke almindelig	Dehydrering
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Angst, depression, delirium, agitation
Ikke almindelig	Aggression
Ikke kendt	Hallucinationer, rastløshed, mareridt
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Hovedpine, synkope, svimmelhed
Ikke almindelig	Psikomotorisk hyperaktivitet
Meget sjælden	Ekstrapyramidale symptomer
Ikke kendt	Forværring af Parkinsons sygdom, krampeanfald, tremor, døsigthed
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Bradykardi
Ikke kendt	Atrioventrikulært blok, atrieflimren, takykardi, syg sinus-syndrom
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke kendt	Hypertension
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, mavesmerter
Ikke almindelig	Mavesår
Ikke kendt	Pancreatitis
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Hepatitis, forhøjede leverfunktionstest
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Udslæt
Ikke kendt	Kløe, erytem, urticaria, blærer, allergisk dermatitis (dissemineret)
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Urininkontinens
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
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, væggtab
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 Prometax 13,3 mg/24 timer end for placebo.

Følgende bivirkninger er kun observeret med Prometax-kapsler og oral opløsning og ikke i kliniske studier med Prometax 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 sværhedsgrad. Hyppigheden af reaktioner på applikationsstedet førende til behandlingsafbrydelse var  $\leq 2,3\%$  for patienter i behandling med Prometax 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 Prometax depotplaster blev det observeret, at hudirritation oftest var ringe til let i sværhedsgrad. Hudirritation blev vurderet som alvorlig hos  $\leq 2,2\%$  af patienterne i disse studier og hos  $\leq 3,7\%$  af patienterne i et japansk studie, hvor patienterne blev behandlet med Prometax 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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **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 kolinerge 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 sputsekretion.

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, dødsighed, konfusion, hypertension, hallucinationer og utilpashed. Overdosering med Prometax 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 Prometax 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 scopolamin som antidot kan ikke anbefales.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation:Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

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 Prometax 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 dobbeltblindet 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**

	<b>Prometax depotplastre 9,5 mg/24 t</b>	<b>Prometax kapsler 12 mg dagligt</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT-LOCF-population</b>	<b>N = 251</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 282</b>
<b>ADAS-Cog</b>	(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* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Gennemsnitsscore ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-værdi versus placebo	0,010* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>	(n=247)	(n=254)	(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* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p≤0,05 versus placebo

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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**

	<b>Patienter med klinisk signifikant respons (%)</b>		
	<b>Prometax depotplastre 9,5 mg/24 t</b>	<b>Prometax kapsler 12 mg dagligt</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT-LOCF-population</b>	<b>N = 251</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 282</b>
Mindst 4 pointsforbedring på ADAS-Cog og ingen forværring på ADCS-CGIC og ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-værdi versus placebo	0,037*	0,004*	

\*p<0,05 versus placebo

Som antydnet 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		Prometax 15 cm <sup>2</sup> N = 265		Prometax 10 cm <sup>2</sup> N = 271		Prometax 15 cm <sup>2</sup>		Prometax 10 cm <sup>2</sup>	
		n	Genne msnit	n	Genne msnit	DLSM	95% CI	p-værdi	
<b>ADAS-Cog</b>									
LOCF	Baseline	264	34,4	268	34,9				
	DB- uge 48	264	38,5	268	39,7				
	Ændring	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
<b>ADCS-IADL</b>									
LOCF	Baseline	265	27,5	271	25,8				
	Uge 48	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 Prometax 15 cm<sup>2</sup> sammenlignet med Prometax 10 cm<sup>2</sup>.

ADCS-IADL score: En positiv forskel i DLSM indikerer større forbedring med Prometax 15 cm<sup>2</sup> sammenlignet med Prometax 10 cm<sup>2</sup>.

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 tabel 11-6 and tabel 11-7

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Prometax 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 Prometax depotplastre absorberes langsomt. Efter den første dosis observeres der påviselige plasmakoncentrationer efter et interval på 0,5-1 time.  $C_{max}$  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 ( $C_{max}$  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 ( $(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$ ), var 0,58 for Prometax 4,6 mg/24 timer depotplastre, 0,77 for Prometax 9,5 mg/24 timer depotplastre og 0,72 for 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% ( $C_{max}$ ) og 49% ( $AUC_{0-24h}$ ) efter transdermal administration mod henholdsvis 74% og 103% efter den orale formulering. Inter-patientvariationerne i et steady state-studie af Alzheimers demens var højst 45% ( $C_{max}$ ) og 43% ( $AUC_{0-24h}$ ) 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 ( $AUC_{\infty}$ ) 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-flop-kinetik), hvilket forklarer den længere  $t_{1/2}$  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-isoenzym: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Resultater fra dyrestudier har vist, at de større CYP-isoenzym 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  $AUC_{\infty}$  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 indgift.

## Elimination

Der findes spor af uændret rivastigmin i urinen. Renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej efter administration af depotplaster. Efter indgift af oral  $^{14}\text{C}$ -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 clearance af rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sygdom (n=75 rygere og 549 ikke-rygere), der får rivastigmin-kapsler i en dosis på op til 12 mg/dag.

## Særlige populationer

### *Eldre*

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

### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført nogen studier med Prometax depotplastre hos patienter med nedsat leverfunktion. Efter oral indgift var  $C_{\max}$  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 Prometax 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Oral og topisk kronisk 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  $10^4$  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 Prometax 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 Hjælpstoffer

#### Bagsidelag

Polyethylenterephthalatfilm, lakeret

#### Lægemiddelmatrix

Alfa-tokoferol  
Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat)  
Akryl-co-polymer

#### Klæbende matrix

Alfa-tokoferol  
Silikoneolie  
Dimethicon

#### Aftagelig beskyttende film

Polyesterfilm, fluoropolymerbelagt

## 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

2 år

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Depotplasteret opbevares i brevet til det skal bruges.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Prometax 9 mg/5 cm<sup>2</sup>, 18 mg/10 cm<sup>2</sup> og 27 mg/15 cm<sup>2</sup> depotplastre er pakket enkeltvis i børnesikrede og varmemeforseglede breve og er fremstillet af papir/polyethylenterephthalat/aluminium/polyacrylnitril (PAN) multilamineret materiale (papir/PET/alu/PAN) eller i varmemeforseglede og børnesikrede breve fremstillet af multilagskompositlaminat, som indeholder papir/polyethylenterephthalat/polyethylen/aluminium/polyamid (papir/PET/PE/alu/PA).

Der fås pakninger med 7 eller 30 breve og multipakninger med 60 eller 90 breve.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

### Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster

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

### Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster

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



Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster

EU/1/98/092/027-030

EU/1/98/092/039-042

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. december 1998

Dato for seneste fornyelse: 21. maj 2008

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

### **Kapsel, hård**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

### **Oral opløsning**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

### **Depotplaster**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med de nationale myndigheder om uddannelsesmateriale.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal, efter diskussioner og enighed med de nationale myndigheder i hvert medlemsland, hvor Prometax depotplaster er markedsført, sikre at alle læger, der forventes at udskrive Prometax depotplaster, er forsynet med en informationspakke indeholdende følgende ting:

- Produktresumé
- Huskekort til patienter
- Instruktioner om at forsyne patienter og sundhedsprofessionelle med huskekort til patienter

Huskekort til patienter bør indeholde følgende centrale budskaber:

- Fjern det gamle plaster før ET nyt plaster påsættes.
- Kun et plaster per dag.
- Klip ikke plasteret i stykker.
- Tryk plasteret fast på huden i mindst 30 sekunder ved brug af håndfladen.
- Hvordan huskekortet skal bruges til at registrere påsætning og fjernelse af plaster.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 1,5 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 kapsel indeholder 1,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
112 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/001	28 hårde kapsler
EU/1/98/092/002	56 hårde kapsler
EU/1/98/092/003	112 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 1,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 1,5 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 3,0 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 kapsel indeholder 3,0 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
112 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/004	28 hårde kapsler
EU/1/98/092/005	56 hårde kapsler
EU/1/98/092/006	112 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 3,0 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 3,0 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,5 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 kapsel indeholder 4,5 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
112 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/007	28 hårde kapsler
EU/1/98/092/008	56 hårde kapsler
EU/1/98/092/009	112 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 4,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,5 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 6,0 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 kapsel indeholder 6,0 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
112 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Synkes hele. Må ikke knuses eller åbnes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/010	28 hårde kapsler
EU/1/98/092/011	56 hårde kapsler
EU/1/98/092/012	112 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 6,0 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 6,0 mg hårde kapsler  
rivastigmin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**KARTON OG FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 2 mg/ml oral opløsning  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 2 mg rivastigmin som rivastigminhydrogentartrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer: natriumbenzoat (E 211), citronsyre, natriumcitrat, quinolingult (E 104) og rensset vand.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral opløsning

50 ml

120 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Prometax oral opløsning skal anvendes inden 1 måned efter, at flasken er åbnet.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.  
Opbevares i opretstående stilling.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 2 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på karton]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC [kun på karton]  
SN [kun på karton]  
NN [kun på karton]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL ENHEDSPAKNINGER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 5 cm<sup>2</sup> indeholder 9 mg rivastigmin og afgiver 4,6 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 depotplastre  
30 depotplastre

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/019	7 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INTERMEDIÆR KARTON AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 5 cm<sup>2</sup> indeholder 9 mg rivastigmin og afgiver 4,6 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depotplastre. Delpakning af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/021	60 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 5 cm<sup>2</sup> indeholder 9 mg rivastigmin og afgiver 4,6 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 60 (2 pakninger med 30) depotplastre.  
Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) depotplastre.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/021	60 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BREV**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 depotplaster pr. brev

**6. ANDET**

Påsæt et plaster om dagen. Det gamle plaster skal tages af før ET nyt plaster påsættes.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL ENHEDSPAKNINGER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 10 cm<sup>2</sup> indeholder 18 mg rivastigmin og afgiver 9,5 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 depotplastre  
30 depotplastre

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/023	7 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INTERMEDIÆR KARTON AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 10 cm<sup>2</sup> indeholder 18 mg rivastigmin og afgiver 9,5 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depotplastre. Delpakning af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/025	60 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 10 cm<sup>2</sup> indeholder 18 mg rivastigmin og afgiver 9,5 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 60 (2 pakninger med 30) depotplastre.  
Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) depotplastre.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/025	60 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BREV**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 depotplaster pr. brev

**6. ANDET**

Påsæt et plaster om dagen. Det gamle plaster skal tages af før ET nyt plaster påsættes.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL ENHEDSPAKNINGER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 15 cm<sup>2</sup> indeholder 27 mg rivastigmin og afgiver 13,3 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 depotplastre  
30 depotplastre

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/027	7 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INTERMEDIÆR KARTON AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 15 cm<sup>2</sup> indeholder 27 mg rivastigmin og afgiver 13,3 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depotplastre. Delpakning af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/029	60 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 depotplaster på 15 cm<sup>2</sup> indeholder 27 mg rivastigmin og afgiver 13,3 mg/24 timer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 60 (2 pakninger med 30) depotplastre.  
Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) depotplastre.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar depotplasteret i brevet, til du skal bruge det.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/98/092/029	60 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 depotplastre (brev: papir/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 depotplastre (brev: papir/PET/PE/alu/PA)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BREV**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster  
rivastigmin

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Transdermal anvendelse

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 depotplaster pr. brev

**6. ANDET**

Påsæt et plaster om dagen. Det gamle plaster skal tages af før ET nyt plaster påsættes.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Prometax 1,5 mg hårde kapsler**

**Prometax 3,0 mg hårde kapsler**

**Prometax 4,5 mg hårde kapsler**

**Prometax 6,0 mg hårde kapsler**

rivastigmin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)<http://www.indlaegsseddel.dk/>.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Prometax
3. Sådan skal du tage Prometax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Prometax er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens som følge af Parkinsons sygdom, dør visse nerveceller i hjernen, hvilket resulterer i lave niveauer af neurotransmitteren acetylcholin (et stof, som bruges af nervecellerne til at kommunikere med hinanden). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved at blokere disse enzymer kan Prometax medvirke til, at acetylcholin-indholdet øges i hjernen, hvilket hjælper med at reducere symptomerne på Alzheimers sygdom og demens forbundet med Parkinsons sygdom.

Prometax anvendes til behandling af voksne patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, en fremadskridende hjernesygdom, der gradvis påvirker hukommelse, åndsevner og adfærd. Kapsler og oral opløsning kan også anvendes til behandling af demens hos voksne patienter med Parkinsons sygdom.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Prometax

### Tag ikke Prometax

- hvis du er allergisk over for rivastigmin (det aktive stof i Prometax) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prometax (angivet i punkt 6).
- hvis du får en hudreaktion, som spreder sig uden for selve plasteret, hvis der er en kraftigere lokal reaktion (som fx blærer, tiltagende hudirritation, hævelse), og hvis det ikke bliver bedre inden for 48 timer efter, at plasteret er fjernet.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge og ikke tage Prometax.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Prometax:

- hvis du har eller har haft en tilstand i hjertet som fx uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls), QT-forlængelse, eller hvis QT-forlængelse er forekommet i din familie, torsades de pointes, eller hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet.
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du har eller har haft nedsat nyrefunktion.
- hvis du har eller har haft nedsat leverfunktion.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Prometax i mere end tre dage, må du ikke tage den næste dosis, før du har talt med din læge.

### Børn og unge

Der er ingen relevante indikationer for brug af Prometax til behandling af Alzheimers sygdom hos børn og teenagere.

### Brug af anden medicin sammen med Prometax

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Du må ikke tage Prometax samtidig med andre lægemidler, der har en virkning, der ligner Prometaxs. Prometax kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekramper og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Prometax bør ikke gives sammen med metoclopramid (et lægemiddel som bruges til at lindre eller forebygge kvalme og opkastning). Samtidig brug af de to lægemidler kan give problemer såsom stive lemmer og rysten på hænderne.

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Prometax, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Prometax kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Vær forsigtig, hvis du tager Prometax sammen med betablokkere (lægemidler som atenolol, som bruges til behandling af hypertension, hjertekrampe (angina pectoris) og andre hjertesygdomme). Brug af de to lægemidler sammen kan give problemer som langsommere hjerteslag (bradykardi), hvilket kan føre til besvimelse eller bevidstløshed.

Vær forsigtig, hvis du tager Prometax sammen med anden medicin, som kan påvirke din hjerterytme eller dine elektriske impulser i hjertet (QT-forlængelse).

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at bruge Prometax vurderes i forhold til mulige bivirkninger på fosteret. Prometax må ikke tages under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Prometax.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Prometax kan give svimmelhed og dødsighed, specielt i starten af behandlingen, eller når dosis øges. Hvis du føler dig svimmel eller træt, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

## **3. Sådan skal du tage Prometax**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### **Start af behandling**

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Prometax du skal tage.

- Behandlingen starter normalt med en lav dosis.
- Din læge vil gradvist øge din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den højeste dosis, som bør tages, er 6 mg to gange daglig.

Din læge vil løbende vurdere, om medicinen har den ønskede effekt. Din læge vil også holde øje med din vægt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Prometax i mere end tre dage, skal du tale med din læge, før du tager den næste dosis.

### **Brug af denne medicin**

- Fortæl dine nærmeste, at du er i behandling med Prometax.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Tag Prometax to gange om dagen (morgen og aften) sammen med mad.
- Synk kapslerne hele sammen med væske.
- Kapslerne må hverken åbnes eller knuses.

### **Hvis du har taget for meget Prometax**

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Prometax, end du har fået besked på, skal du sige det til din læge. Du kan have brug for lægehjælp. Nogle personer, som er kommet til at tage for meget Prometax, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

### **Hvis du har glemt at tage Prometax**

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Prometax, skal du blot vente og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed
- Appetitløshed
- Maveproblemer, såsom kvalme eller opkastning, diarré

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Svedtendens
- Hovedpine
- Halsbrand
- Vægttab
- Mavesmerter
- Følelse af uro
- Træthed- eller svaghedsfølelse
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Nedsat appetit
- Mareridt

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Depression
- Søvnbesvær
- Besvimelsesanfald eller fald ved et uheld
- Ændringer i leverfunktionen

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Brystsmerter
- Udslæt, kløe
- Krampeanfald
- Mavesår eller sår på tarmen

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Forhøjet blodtryk
- Urinvejsinfektion
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Hurtig eller langsom hjerterytme (puls)
- Blødning i tarmen – blod i afføringen eller ved opkastning
- Betændelse i bugspytkirtlen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed og bevægelsesbesvær

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Voldsom opkastning, der kan medføre hul (ruptur) i spiserøret
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Leversygdomme (gulifarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed og appetitløshed)
- Aggressiv adfærd, rastløshed
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)

### **Patienter med demens og Parkinsons sygdom**

Disse patienter får visse bivirkninger oftere. De får også visse andre bivirkninger:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Rysten
- Besvimelsesanfald
- Tilfældige fald

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Rastløshed
- Langsom og hurtig hjerterytme (puls)
- Søvnbesvær
- For meget sput, dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerede bevægelser
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed, bevægelsesbesvær og muskelsvaghed

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Uregelmæssig hjerterytme (puls), dårlig kontrol over bevægelser

**Andre bivirkninger, der er set med Prometax depotplaster, og som kan forekomme ved brug af hårde kapsler:**

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Feber
- Svær forvirring
- Urininkontinens (manglende evne til at holde på urinen)

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Allergisk reaktion der, hvor plastret har siddet, som fx blærer eller betændelse i huden
- Kontakt din læge, hvis sådanne symptomer opstår, da du muligvis har brug for lægehjælp.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Prometax indeholder

- Aktivt stof: rivastigminhydrogentartrat.
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose, kolloid silica, gelatine, gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), titandioxid (E 171) og shellac.

Hver Prometax 1,5 mg kapsel indeholder 1,5 mg rivastigmin.

Hver Prometax 3,0 mg kapsel indeholder 3,0 mg rivastigmin.

Hver Prometax 4,5 mg kapsel indeholder 4,5 mg rivastigmin.

Hver Prometax 6,0 mg kapsel indeholder 6,0 mg rivastigmin.

### Udseende og pakningsstørrelser

- Prometax 1,5 mg hårde kapsler, som indeholder et råhvidt til svagt gulligt pulver, har en gul hætte og en gul skal, med ”ENA 713 1,5 mg”, der er præget med rødt på kapselskallen.
- Prometax 3,0 mg hårde kapsler, som indeholder et råhvidt til svagt gulligt pulver, har en orange hætte og en orange skal, med ”ENA 713 3 mg”, der er præget med rødt på kapselskallen.
- Prometax 4,5 mg hårde kapsler, som indeholder et råhvidt til svagt gulligt pulver, har en rød hætte og en rød skal, med ”ENA 713 4,5 mg”, der er præget med hvidt på kapselskallen.
- Prometax 6,0 mg hårde kapsler, som indeholder et råhvidt til svagt gulligt pulver, har en rød hætte og en orange skal, med ”ENA 713 6 mg”, der er præget med rødt på kapselskallen.

De er pakket i blisterkort, som findes i tre forskellige pakningsstørrelser (28, 56 eller 112 kapsler). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis tilgængelige.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

### Fremstiller

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland



Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 1500

**Portugal**

Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Prometax 2 mg/ml oral opløsning**

rivastigmin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)<http://www.indlaegsseddel.dk/>.

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Prometax
3. Sådan skal du tage Prometax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Det aktive stof i Prometax er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens som følge af Parkinsons sygdom, dør visse nerveceller i hjernen, hvilket resulterer i lave niveauer af neurotransmitteren acetylcholin (et stof, som bruges af nervecellerne til at kommunikere med hinanden). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved at blokere disse enzymer kan Prometax medvirke til, at acetylcholin-indholdet øges i hjernen, hvilket hjælper med at reducere symptomerne på Alzheimers sygdom og demens forbundet med Parkinsons sygdom.

Prometax anvendes til behandling af voksne patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, en fremadskridende hjernesygdom, der gradvis påvirker hukommelse, åndsevner og adfærd. Kapsler og oral opløsning kan også anvendes til behandling af demens hos voksne patienter med Parkinsons sygdom.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Prometax**

##### **Tag ikke Prometax**

- hvis du er allergisk over for rivastigmin (det aktive stof i Prometax) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prometax (angivet i punkt 6).
- hvis du får en hudreaktion, som spreder sig uden for selve plasteret, hvis der er en kraftigere lokal reaktion (som fx blærer, tiltagende hudirritation, hævelse), og hvis det ikke bliver bedre inden for 48 timer efter, at plasteret er fjernet.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge og ikke tage Prometax.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger Prometax:

- hvis du har eller har haft en tilstand i hjertet som fx uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls), QT-forlængelse, eller hvis QT-forlængelse er forekommet i din familie, torsades de pointes, eller hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet.
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du har eller har haft nedsat nyrefunktion.
- hvis du har eller har haft nedsat leverfunktion.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Prometax i mere end tre dage, må du ikke tage den næste dosis, før du har talt med din læge.

## **Børn og unge**

Der er ingen relevante indikationer for brug af Prometax til behandling af Alzheimers sygdom hos børn og teenagere.

## **Brug af anden medicin sammen med Prometax**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Du må ikke tage Prometax samtidig med andre lægemidler, der har en virkning, der ligner Prometaxs. Prometax kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekramper og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Prometax bør ikke gives sammen med metoclopramid (et lægemiddel som bruges til at lindre eller forebygge kvalme og opkastning). Samtidig brug af de to lægemidler kan give problemer såsom stive lemmer og rysten på hænderne.

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Prometax, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Prometax kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Vær forsigtig, hvis du tager Prometax sammen med betablokkere (lægemidler som atenolol, som bruges til behandling af hypertension, hjertekrampe (angina pectoris) og andre hjertesygdomme). Brug af de to lægemidler sammen kan give problemer som langsommere hjerteslag (bradykardi), hvilket kan føre til besvimelse eller bevidstløshed.

Vær forsigtig, hvis du tager Prometax sammen med anden medicin, som kan påvirke din hjerterytme eller dine elektriske impulser i hjertet (QT-forlængelse).

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at bruge Prometax vurderes i forhold til mulige bivirkninger på fosteret. Prometax må ikke tages under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Prometax.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Prometax kan give svimmelhed og døsigthed, specielt i starten af behandlingen, eller når dosis øges. Hvis du føler dig svimmel eller træt, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

### Prometax indeholder natriumbenzoat (E 211) og natrium

Et af de hjælpestofferne i Prometax oral opløsning er natriumbenzoat (E 211). Benzoesyre virker let irriterende på hud, øjne og slimhinder. Dette lægemiddel indeholder 3 mg natriumbenzoat (E 211) i hver 3 mg af oral opløsning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Prometax

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Prometax du skal tage.

- Behandlingen starter normalt med en lav dosis.
- Din læge vil gradvist øge din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den højeste dosis, som bør tages, er 6 mg to gange daglig.

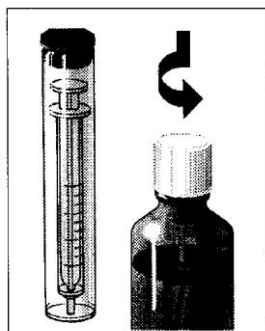
Din læge vil løbende vurdere, om medicinen har den ønskede effekt. Din læge vil også holde øje med din vægt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Prometax i mere end tre dage, skal du tale med din læge, før du tager den næste dosis.

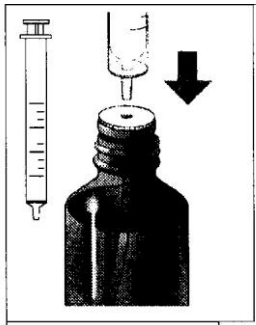
### Brug af denne medicin

- Fortæl dine nærmeste, at du er i behandling med Prometax.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Tag Prometax to gange om dagen (morgen og aften) sammen med mad.

### Sådan skal du tage denne medicin



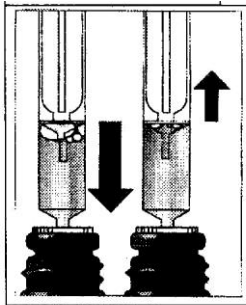
1. Klargøring af flaske og doseringssprøjte
  - Tag doseringssprøjten ud af det beskyttende hylster.
  - Tryk det børnesikrede låg ned og drej for at åbne flasken.



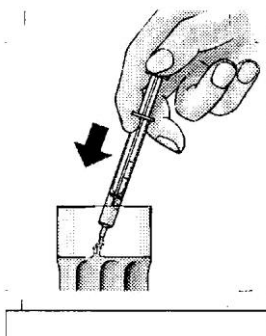
2. Påsætning af doseringssprøjten på flasken
- Sæt doseringssprøjten spids ned i hullet i flaskens hvide gummilukke.



3. Fyldning af doseringssprøjten
- Træk stemplet opad, indtil det når målestregen for den dosis, din læge har foreskrevet.



4. Fjernelse af luftbobler
- Træk sprøjtestemplet et par gange frem og tilbage for at fjerne eventuelle store luftbobler.
  - Tilstedeværelse af små luftbobler er uden betydning og vil ikke påvirke doseringen.
  - Kontrollér, at dosis stadig er korrekt.
  - Fjern derefter doseringssprøjten fra flasken.



5. Indtagelse af medicin
- Indtag din medicin direkte fra doseringssprøjten.
  - Du kan også blande din medicin i et lille glas vand. Omrør og drik hele blandingen.



6. Efter brug af doseringssprøjten
- Tør sprøjten yderside af med rent papir.
  - Læg derefter doseringssprøjten tilbage i det beskyttende hylster.
  - Luk flasken med det børnesikrede låg.

### **Hvis du har taget for meget Prometax**

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Prometax, end du har fået besked på, skal du sige det til din læge. Du kan have brug for lægehjælp. Nogle personer, som er kommet til at tage for meget Prometax, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

### **Hvis du har glemt at tage Prometax**

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Prometax, skal du blot vente og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

### **Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed
- Appetitløshed
- Maveproblemer, såsom kvalme eller opkastning, diarré

### **Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Svedtendens
- Hovedpine
- Halsbrand
- Vægttab
- Mavesmerter
- Følelse af uro
- Træthed- eller svaghedsfornemmelse
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Nedsat appetit
- Mareridt

### **Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Depression
- Søvnbesvær
- Besvimelsesanfald eller fald ved et uheld
- Ændringer i leverfunktionen

### **Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Brystmerter
- Udslæt, kløe
- Krampeanfald
- Mavesår eller sår på tarmen

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Forhøjet blodtryk
- Urinvejsinfektion
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Hurtig eller langsom hjerterytme (puls)
- Blødning i tarmen – blod i afføringen eller ved opkastning
- Betændelse i bugspytkirtlen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed og bevægelsesbesvær

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Voldsom opkastning, der kan medføre hul (ruptur) i spiserøret
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Leversygdomme (gulfarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed og appetitløshed)
- Aggressiv adfærd, rastløshed
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)

### **Patienter med demens og Parkinsons sygdom**

Disse patienter får visse bivirkninger oftere. De får også visse andre bivirkninger:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Rysten
- Besvimelsesanfald
- Tilfældige fald

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Rastløshed
- Langsom og hurtig hjerterytme (puls)
- Søvnbesvær
- For meget sput, dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerede bevægelser
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed, bevægelsesbesvær og muskelsvaghed

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Uregelmæssig hjerterytme (puls), dårlig kontrol over bevægelser

**Andre bivirkninger, der er set med Prometax depotplaster, og som kan forekomme ved brug af oral opløsning:**

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Feber
- Svær forvirring
- Urininkontinens (manglende evne til at holde på urinen)

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Allergisk reaktion der, hvor plastrer har siddet, som fx blærer eller betændelse i huden
- Kontakt din læge, hvis sådanne symptomer opstår, da du muligvis har brug for lægehjælp.



### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

### **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
- Opbevares i opretstående stilling.
- Prometax oral opløsning skal anvendes inden 1 måned efter, at flasken er åbnet.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

### **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

#### **Prometax indeholder**

- Aktivt stof: rivastigminhydrogentartrat. Hver ml indeholder rivastigminhydrogentartrat, der svarer til 2,0 mg rivastigmin base.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumbenzoat (E 211), citronsyre, natriumcitrat, vandopløselig quinolingult farve (E 104) og rensset vand.

#### **Udseende og pakningstørrelser**

Prometax oral opløsning leveres som 50 ml eller 120 ml klar gul opløsning (2,0 mg/ml base) i en brun glasflaske med børnesikret låg med tætningsindsats, isat rør med holder, hvori doseringsprøjten fastgøres. Den orale opløsning er pakket sammen med en oral doseringsprøjte i et plastikrør.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

#### **Fremstiller**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster**  
**Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster**  
**Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster**  
rivastigmin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Prometax
3. Sådan skal du bruge Prometax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Det aktive lægemiddel i Prometax er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers demens dør visse nerveceller i hjernen, hvilket resulterer i lave niveauer af neurotransmitteren acetylcholin (et stof, som bruges af nervecellerne til at kommunikere med hinanden). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved at blokere disse enzymer kan Prometax medvirke til, at acetylcholin-indholdet øges i hjernen, hvilket hjælper med at reducere symptomerne på Alzheimers sygdom.

Prometax anvendes til behandling af voksne patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, en fremadskridende hjernesygdom, der gradvis påvirker hukommelse, åndsevner og adfærd.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Prometax

### Brug ikke Prometax

- hvis du er allergisk over for rivastigmin (det aktive stof i Prometax) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prometax (angivet i punkt 6).
- hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for en lignende type medicin (carbamaterivater).
- hvis du får en hudreaktion, som spredes sig uden for selve plasteret, hvis der er en kraftigere lokal reaktion (som fx blærer, tiltagende betændelse i huden, hævelse), og hvis det ikke bliver bedre inden for 48 timer efter, at plasteret er fjernet.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge og ikke bruge Prometax depotplastre.

### Advarsel og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Prometax:

- hvis du har eller har haft en tilstand i hjertet som fx uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls), QT-forlængelse, eller hvis QT-forlængelse er forekommet i din familie, torsades de pointes, eller hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet.
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.
- hvis du har nedsat leverfunktion.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du bruger denne medicin.

Hvis du ikke har brugt et depotplaster i mere end tre dage, skal du ikke bruge det næste, før du har talt med din læge.

### Børn og unge

Der er ingen relevante indikationer for brug af Prometax til behandling af Alzheimers sygdom hos børn og teenagere.

### Brug af anden medicin sammen med Prometax

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Prometax kan påvirke antikolinerg medicin hvoraf noget er medicin, der bruges mod mavekramper eller spasmer (fx dicyclomin), til at behandle Parkinsons sygdom (fx amantadin) eller til at forebygge transportsyge (fx difenhydramin, scopolamin eller meclizin).

Prometax depotplaster bør ikke gives sammen med metoclopramid (et lægemiddel som bruges til at lindre eller forebygge kvalme og opkastning). Samtidig brug af de to lægemidler kan give problemer såsom stive lemmer og rysten på hænderne.

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Prometax depotplastre, skal du fortælle det til din læge, da Prometax kan forstærke effekten af muskelafslappende midler under bedøvelse.

Vær forsigtig, hvis du tager Prometax depotplaster sammen med betablokkere (lægemidler som atenolol, som bruges til behandling af hypertension, hjertekrampe (angina pectoris) og andre hjertesygdomme). Brug af de to lægemidler sammen kan give problemer som langsommere hjerteslag (bradykardi), hvilket kan føre til besvimelse eller bevidstløshed.

Vær forsigtig, hvis du tager Prometax depotplaster sammen med anden medicin, som kan påvirke din hjerterytme eller dine elektriske impulser i hjertet (QT-forlængelse).

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at bruge Prometax afvejes i forhold til de mulige bivirkninger på fosteret. Prometax må ikke bruges under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Prometax depotplastre.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Prometax depotplastre kan fremkalde besvimelse eller stærk forvirring. Hvis du føler dig svag eller konfus, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

## **3. Sådan skal du bruge Prometax**

Brug altid Prometax depotplastre nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### **VIGTIGT:**

- **Fjern det gamle plaster, før du påsætter ÉT nyt plaster.**
- **Kun et plaster pr. dag.**
- **Klip ikke plasteret i stykker.**
- **Tryk plasteret fast på huden i mindst 30 sekunder ved brug af håndfladen.**

### **Start af behandling**

Din læge vil fortælle dig, hvilket Prometax depotplaster, der er bedst egnet til dig.

- Behandlingen starter normalt med Prometax 4,6 mg/24 timer.
- Den anbefalede sædvanlige daglige dosis er Prometax 9,5 mg/24 timer. Hvis du tåler behandlingen godt, kan lægen overveje at øge dosis til 13,3 mg/24 timer.
- Du må kun bruge ét plaster ad gangen. Udskift plasteret med et nyt efter 24 timer.

Under behandlingen kan din læge justere dosis, så den passer bedre til dig.

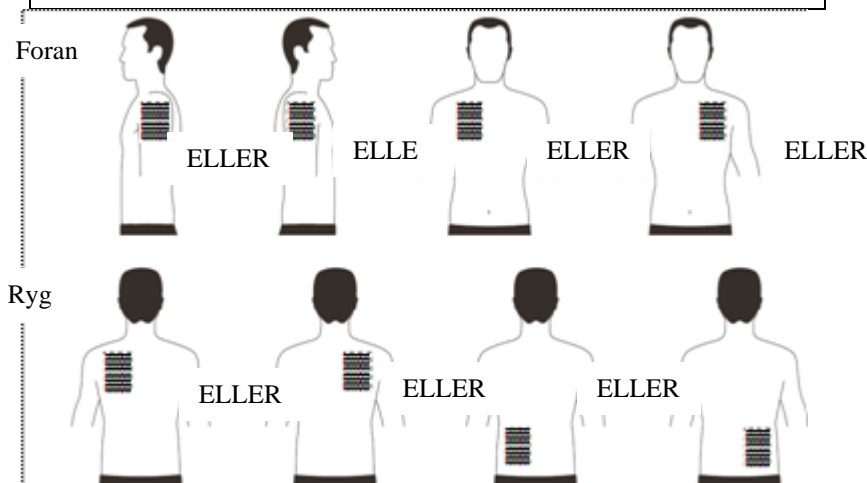
Hvis du ikke har brugt et depotplaster i mere end tre dage, skal du tale med din læge, før du bruger det næste. Behandling med depotplaster kan genoptages ved samme dosis, hvis behandlingen ikke har været afbrudt i mere end 3 dage. Ellers vil din læge genstarte din behandling med Prometax 4,6 mg/24 timer.

Prometax kan anvendes sammen med mad, drikke og alkohol.

## Placering af dit Prometax depotplaster

- Før du sætter et depotplaster på, skal du sørge for, at huden er ren, tør og glat uden hår, fri for pudder, olie, fugtighedscreme eller lotion, som kan bevirke, at depotplasteret ikke klæber rigtigt til huden, fri for sår/rifter, udslæt og/eller irritation.
- **Fjern omhyggeligt det gamle depotplaster, før et nyt sættes på.** Hvis du har flere depotplastre på din krop samtidigt, kan du udsætte dig for en for stor mængde medicin, hvilket kan være farligt.
- Sæt **ÉT** depotplaster på hver dag og **KUN PÅ ÉT** af de mulige steder, som vist på nedenstående tegninger:
  - Venstre overarm **eller** højre overarm
  - Øverst på venstre brystkasse **eller** øverst på højre brystkasse (**undgå brysterne**)
  - Venstre øvre del af ryggen **eller** højre øvre del af ryggen
  - Venstre nedre del af ryggen **eller** højre nedre del af ryggen

**Fjern plasteret fra i går hver 24. time, inden ÉT nyt plaster sættes på, KUN PÅ ÉT af følgende steder.**



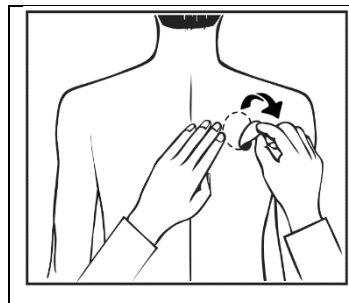
Når du skifter depotplasteret, skal du fjerne plasteret fra i går, inden du sætter det nye plaster et nyt sted på huden hver dag (f.eks. på højre side af kroppen en dag, på venstre side næste dag, på overkroppen en dag, længere nede på kroppen næste dag). Du må ikke sætte et nyt plaster på samme hudområde inden for 14 dage.

### Sådan sætter du dit Prometax depotplaster på

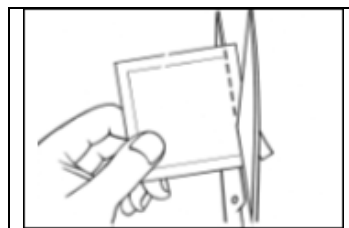
Prometax depotplastre er tynde, uigennemsigtige plast-plastre, som klæber til huden. Hvert depotplaster ligger i sit eget brev, som beskytter det, indtil du er klar til at sætte det på. Du må ikke åbne brevet eller tage et plaster ud, før du er klar til at sætte det på.

Fjern forsigtigt det eksisterende plaster inden et nyt sættes på.

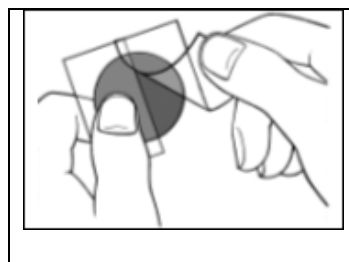
Til patienter, som starter behandlingen for første gang eller patienter som genstarter Prometax efter behandlingsstop, skal starte med billede 2.



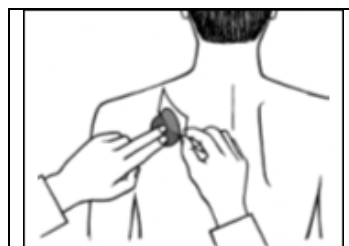
- Plasteret ligger i sit eget beskyttende brev. Du må kun åbne brevet, når du er klar til at sætte plasteret på. Klip i brevet langs den punkterede linje med en saks, og tag plasteret ud af brevet.



- Den klæbende side af plasteret er beskyttet med film. Træk den ene side af den beskyttende film af, og undgå at røre ved den klæbende side af plasteret med fingrene.



- Placer den klæbende side af plasteret øverst eller nederst på ryggen, på overarmen eller på brystet, og træk den anden side af den beskyttende film af.



- Tryk derefter plasteret godt fast i mindst 30 sekunder med håndfladen, indtil kanterne klæber helt fast til huden.

Hvis det er en hjælp for dig, kan du f.eks. skrive ugedagen på plasteret med en tynd kuglepen.



Plasteret skal sidde på hele tiden, indtil det skal udskiftes med et nyt. Du kan eksperimentere med forskellige placeringer, når du sætter et nyt plaster på, for at finde de steder, som er mest behagelige for dig, og hvor tøjet ikke gnider mod plasteret.

### Sådan tager du dit Prometax depotplaster af

Træk forsigtigt i kanten af plasteret for at fjerne det langsomt helt fra huden. I tilfælde af, at limrester er tilovers på din hud, oplød forsigtigt området med varmt vand og mild sæbe eller brug babyolie til at fjerne det. Alkohol eller andre opløsningsvæsker (neglelakfjerner eller andre opløsningsmidler) må ikke anvendes.



Du skal vaske dine hænder med sæbe og vand, når du har fjernet plasteret. I tilfælde af kontakt med øjnene, eller hvis øjnene bliver røde efter håndtering af plasteret, skyl straks grundigt med vand og søg læge, hvis symptomerne ikke forsvinder.

#### **Kan du have dit Prometax depotplaster på, når du bader, svømmer eller solbader?**

- Badning, svømning eller brusebad påvirker ikke plasteret. Sørg for, at depotplasteret ikke løsner sig under disse aktiviteter.
- Du må ikke udsætte depotplasteret for eksterne varmekilder (f.eks. kraftigt sollys, sauna, solarium) i længere tid.

#### **Hvis Prometax depotplasteret falder af**

Hvis et depotplaster falder af, sætter du et nyt plaster på og lader det sidde resten af dagen. Næste dag udskifter du depotplasteret med et nyt til sædvanlig tid.

#### **Hvornår og hvor længe skal dit Prometax depotplaster sidde**

- Du skal sætte et nyt plaster på hver dag for at få gavn af behandlingen, helst på den samme tid af dagen.
- Brug kun ét plaster ad gangen og udskift plasteret med et nyt efter 24 timer.

#### **Hvis du har brugt for mange Prometax depotplastre**

Hvis du kommer til at sætte mere end ét plaster på, skal du tage alle plastre af huden og informere din læge om, at du er kommet til at sætte flere plastre på. Det kan være nødvendigt med lægebehandling. Nogle mennesker, som ved et uheld er kommet til at bruge for meget Prometax, har haft kvalme, kastet op, haft diarré, højt blodtryk og hallucinationer. Langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan også forekomme.

#### **Hvis du har glemt at bruge Prometax**

Hvis du har glemt at sætte et plaster på, skal du straks sætte et på. Du kan derefter sætte det næste plaster på til sædvanlig tid næste dag. Du må ikke sætte to plastre på samtidig som erstatning for det glemte plaster.

#### **Hvis du holder op med at bruge Prometax**

Fortæl det til lægen eller apoteket, hvis du holder op med at bruge plasteret.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Prometax depotplaster kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen, eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

**Tag plasteret af og fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger, som kan blive alvorlige:**

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Appetitløshed
- Svimmelhed
- Træthed- eller svaghedsfølelse
- Urininkontinens (manglende evne til at holde på urinen)

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Problemer med hjerterytmen, såsom langsom hjerterytme (puls)
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Mavesår
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)
- Aggressiv adfærd

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Fald

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Stivhed i arme eller ben
- Rystende hænder

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Reaktionen på applikationsstedet, såsom blister eller betændelse i huden
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre – såsom rysten, stivhed og slæben
- Betændelse i bugspytkirtlen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Forhøjet blodtryk
- Krampeanfald
- Leversygdomme (gulifarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed eller appetitløshed)
- Ændringer i tests, som viser hvor godt leveren fungerer
- Rastløshed
- Mareridt

Tag dit plaster af og fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af ovenstående bivirkninger.

**Andre bivirkninger, der er set med Prometax kapsler eller oral opløsning, og som kan forekomme ved brug af plasteret:**

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- For meget spyt
- Appetitløshed
- Rastløshed
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Øget svedtendens

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Uregelmæssig hjerterytme (f.eks. hurtig hjerterytme (puls))
- Søvnbesvær
- Fald ved uheld

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Krampeanfald
- Sår på tarmen
- Brystsmerter – kan skyldes hjertekramper

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Forhøjet blodtryk
- Betændelse i bugspytkirtelen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Blødning i tarmen – viser sig ved blod i afføringen eller ved opkastning
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Nogle mennesker, der har haft voldsom opkastning, har fået hul (ruptur) i spiserøret

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Lad depotplasteret blive i brevet, indtil du skal bruge det.
- Brug ikke Prometax, hvis emballagen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.
- Når depotplasteret er taget af, folder du det sammen på midten med den klæbende side indad. Læg det brugte depotplaster i dets brev, og kassér det på en måde, så børn ikke kan få fat i det. Du må ikke røre ved øjnene med fingrene, når du har rørt ved plasteret, før du har vasket hænderne med vand og sæbe. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Prometax indeholder:**

- Aktivt stof: rivastigmin.
  - Prometax 4,6 mg/24 timer depotplaster: Hvert depotplaster frigiver 4,6 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 5 cm<sup>2</sup> og indeholder 9 mg rivastigmin.
  - Prometax 9,5 mg/24 timer depotplaster: Hvert depotplaster frigiver 9,5 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 10 cm<sup>2</sup> og indeholder 18 mg rivastigmin.
  - Prometax 13,3 mg/24 timer depotplaster: Hvert depotplaster frigiver 13,3 mg rivastigmin pr. 24 timer, er 15 cm<sup>2</sup> og indeholder 27 mg rivastigmin.
- Øvrige indholdsstoffer: lakeret polyethylenterephthalatfilm, alfa-tocopherol, poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), akryl-co-polymer, silikoneolie, dimeticon, fluoropolymerbelagt polyesterfilm.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Hvert depotplaster er et tyndt plaster, som består af tre lag. Det ydre lag er beige og mærket med et af følgende:

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

Hvert depotplaster er forseglet i et brev.

Depotplastrene er tilgængelig i pakninger indeholdende 7 eller 30 breve og i multipakninger indeholdende 60 eller 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

#### **Fremstiller**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 221 421 658

#### **Danmark**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

#### **Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

#### **Norge**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5 33 8200

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 3483

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Sandoz SRL Romania  
Tel: +40 21 40751 83

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +386 1 580 33 27

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. organizačná zložka  
Tel: + 421 2 4820 0600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +45 6 395 10 00

**Sverige**

Sandoz A/S  
Tel: +45 6 395 10 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698020

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>