

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky  
Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky  
Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky  
Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá rivastigminum 1,5 mg.

### Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá rivastigminum 3,0 mg.

### Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá rivastigminum 4,5 mg.

### Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá rivastigminum 6,0 mg.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

### Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky

Tobolka se žlutým víčkem a tělem, obsahující téměř bílý až nažloutlý prášek, s červeným potiskem „ENA 713 1,5 mg“ na těle tobolky.

### Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky

Tobolka s oranžovým víčkem a tělem, obsahující téměř bílý až nažloutlý prášek, s červeným potiskem „ENA 713 3 mg“ na těle tobolky.

### Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky

Tobolka s červeným víčkem a tělem, obsahující téměř bílý až nažloutlý prášek, s bílým potiskem „ENA 713 4,5 mg“ na těle tobolky.

### Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky

Tobolka s červeným víčkem a oranžovým tělem, obsahující téměř bílý až nažloutlý prášek, s červeným potiskem „ENA 713 6 mg“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.  
Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatel(ka), který/á bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

#### Dávkování

Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Tobolky se polykají celé.

#### Úvodní dávka

1,5 mg dvakrát denně.

#### Titrační dávky

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) snížení tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

#### Udržovací dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

#### Znovu zahájení léčby

Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrační dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

## Zvláštní populace

### Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít v závislosti na dávce větší výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny, ale Prometax tvrdé tobolky mohou být u této populace pacientů používány za předpokladu provádění pečlivého monitorování (viz body 4.4 a 5.2).

### Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití Prometaxu u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku rivastigmin, jiné deriváty karbamátu nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace rivastigminu transdermálních náplastí připomínající alergickou kontaktní dermatitidu (viz bod 4.4).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

U rivastigminu ve formě náplastí se mohou objevit reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity. Tyto reakce nejsou samy o sobě známkou senzibilizace. Nicméně podávání rivastigminu ve formě náplastí může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Za alergická kontaktní dermatitidu by měla být považována reakce v místě aplikace, která je rozšířená za hranici náplasti pokud je zřejmá intenzivnější místní reakce (např. zvýšený erytém, edém, papuly, puchýřky) a pokud se příznaky výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti. V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplastí a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplastí nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k alergické dermatitidě (diseminované) po podání rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti a pečovatelé by měli být v souladu s tímto poučením.

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba Prometaxem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušением léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

U pacientů léčených některými inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu se může na elektrokardiogramu objevit prodloužení QT intervalu. Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s již existujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze nebo s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes; například u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmií, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii, nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu a/nebo torsade de pointes. Může být také nutné klinické sledování (EKG) (viz bod 4.5 a 4.8).

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7% u skupiny s rivastigminem vs 0% s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

### Zvláštní populace

Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). Dávkování s titrací musí být pečlivě sledováno v závislosti na individuální snášenlivosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Prometax je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušeni léčby z důvodu nežádoucích účinků.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Je doporučena obezřetnost při výběru anestetik. V případě potřeby může být zvažena úprava dávkování nebo dočasné pozastavení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům a možným aditivním účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami. Rivastigmin může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků (např. oxybutynin, tolterodin).

Aditivní účinky vedoucí k bradykardii (což může vést k synkopám) byly hlášeny při kombinovaném použití různých betablokátorů (včetně atenololu) s rivastigminem. U kardiovaskulárních betablokátorů se očekává, že budou spojeny s největším rizikem, ale dle dosavadních obdržných zpráv byly hlášeny i u pacientů užívajících jiné betablokátoři. Proto je nutná opatrnost, pokud se rivastigmin podává v kombinaci s betablokátoři, a také dalšími bradykardizujícími látkami (např. antiarytmika třídy III, antagonisté kalciových kanálů, glykosid digitalis, pilokarpin).

Vzhledem k tomu že bradykardie představuje rizikový faktor pro vznik torsades de pointes, kombinace rivastigminu s léčivými přípravky indukujícími prodloužení QT intervalu nebo torsades de pointes, jako jsou antipsychotika, tedy některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin a moxifloxacin, je třeba podávat s opatrností a může být také nutné klinické sledování včetně (EKG).

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

U zvířat rivastigmin a/nebo metabolity přecházejí přes placentu. Není známo, zda k tomu dochází i u lidí. Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

##### Fertilita

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost ani reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Účinky rivastigminu na lidskou fertilitu nejsou známy.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky (adverse reactions - ADR) jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38%) a zvracení (23%), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 1 a tabulce 2 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených Prometaxem.

**Tabulka 1**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi vzácné	Infekce močových cest
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Anorexie
Časté	Snížená chuť k jídlu
Není známo	Dehydratace
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Noční můry
Časté	Neklid
Časté	Zmatenost
Časté	Úzkost
Méně časté	Nespavost
Méně časté	Deprese
Velmi vzácné	Halucinace
Není známo	Agresivita, neklid
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě
Časté	Bolest hlavy
Časté	Ospalost
Časté	Třes
Méně časté	Synkopa
Vzácné	Epileptické záchvaty
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
<b>Srdeční poruchy</b>	
Vzácné	Angina pectoris
Velmi vzácné	Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie)
Není známo	Sick sinus syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi vzácné	Hypertenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Velmi časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Vzácné	Žaludeční a duodenální vředy
Velmi vzácné	Gastrointestinální krvácení
Velmi vzácné	Pankreatitida
Není známo	Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté	Zvýšení jaterních testů
Není známo	Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Hyperhydróza
Vzácné	Vyrážka
Není známo	Svědění, alergická dermatitida (diseminovaná)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Únava a astenie
Časté	Malátnost
Méně časté	Pády
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Snížení tělesné hmotnosti



Následující další nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s Prometaxem transdermálními náplastmi: delirium, horečka, snížená chuť k jídlu, inkontinence moči (časté), psychomotorická hyperaktivita (méně časté), erytém, kopřivka, pochyře, alergická dermatitida (není známo).

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studiích u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni Prometaxem ve formě tobolek.

**Tabulka 2**

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Časté	Halucinace, vizuální
Časté	Deprese
Není známo	Agresivita
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Třes
Časté	Závratě
Časté	Ospalost
Časté	Bolest hlavy
Časté	Parkinsonova choroba (zhoršení)
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze
Časté	Hypokineze
Časté	Rigidita ozubeného kola
Méně časté	Dystonie
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hypertenze
Méně časté	Hypotenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Časté	Zvýšené vylučování slin
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Není známo	Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Hyperhydróza
Není známo	Alergická dermatitida (diseminovaná)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pády
Časté	Únava a astenie
Časté	Poruchy chůze
Časté	Parkinsonská chůze

Následující další nežádoucí účinek byl pozorován ve studii u pacientů s demencí u Parkinsonovy choroby léčených Prometax transdermálními náplastmi: neklid (časté).

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24týdenní klinické studie s Prometaxem, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

**Tabulka 3**

<b>Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou</b>	<b>Prometax n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem 24 hodin po předávkování.

Byla hlášena cholinergní toxicita s muskarinovými symptomy, které jsou pozorovány při mírné otravě, jako jsou mióza, návaly horka, poruchy trávení včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu, bradykardie, bronchospasmus a zvýšená bronchiální sekrece, nadměrné pocení, mimovolní močení a/nebo defekace, slzení, hypotenze a zvýšená tvorba slin.

V závažnějších případech mohou nikotinové účinky vytvářet svalovou slabost, fascikulace, křeče a respirační zástavu s možnými fatálními důsledky.

Po uvedení na trh se vyskytly případy závratě, tremoru, bolesti hlavy, somnolence, stavu zmatenosti, hypertenz nebo halucinací a malátnosti.

## Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40%. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

### Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (Progressive Deterioration Scale, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisejících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10% zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6–12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

**Tabulka 4**

Měřítko odpovědi	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit (intent to treat)		Započítané poslední pozorování	
	Rivastigmin 6–12 mg n=473	Placebo n=472	Rivastigmin 6–12 mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10%	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS	10*	6	12**	6

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

## Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabulka 5**

<b>Demence spojená s Parkinsonovou chorobou</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Prometax</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>ITT + RDO populace</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF populace</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

<sup>2</sup> Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

**Tabulka 6**

<b>Demence spojená s Parkinsonovou chorobou</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacienti s vizuálními halucinacemi</b>		<b>Pacienti bez vizuálních halucinací</b>	
<b>ITT + RDO populace</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo		4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>
	<b>Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo		4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Prometax u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Alzheimerovy demence a v léčbě demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36%±13%. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci ( $t_{max}$ ) o 90 minut a snižuje  $C_{max}$  a zvyšuje AUC přibližně o 30%.

### Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40%. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

## Biotransformace

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolýzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10%).

Na základě studie *in vitro* se neočekává žádná farmakokinetická interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány těmito izoenzymy cytochromů: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, nebo CYP2B6. Na základě důkazů studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

## Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání <sup>14</sup>C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90%) během 24 hodin. Méně než 1% podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že užívání nikotinu zvyšuje perorální clearance rivastigminu o 23% u pacientů s Alzheimerovou chorobou (n = 75 kuřáků a 549 nekuřáků) po dávkách rivastigminu v perorálních tobolkách až do 12 mg/den.

## Zvláštní populace

### Starší lidé

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

### Porucha funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater  $C_{max}$  rivastigminu přibližně o 60% vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

### Porucha funkce ledvin

$C_{max}$  a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin však nedošlo ke změnám  $C_{max}$  a AUC rivastigminu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutageně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10<sup>4</sup>krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní. Hlavní metabolit NAP226-90 také neprokázal genotoxický potenciál.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu. Ve studiích s perorálním podáním se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost nebo reprodukční schopnost u rodičovské generace, nebo u potomstva.

Ve studiích zaměřených na králíky byl zjištěn potenciál rivastigminu k mírnému podráždění očí/sliznice.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Želatina  
Magnesium-stearát  
Hypromelosa  
Mikrokrytalická celulóza  
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Šelak

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr - průhledná PVC nosná část s modrou krycí fólií, obsahující 14 tobolek. Krabička obsahuje 28, 56 nebo 112 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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



## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky

EU/1/98/092/010-12

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. prosince 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 21. května 2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prometax 2,0 mg/ml perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje rivastigmini hydrogenotartras, což odpovídá rivastigminum 2 mg.

### Léčivé látky se známým účinkem

3 ml perorálního roztoku obsahují 3 mg natrium-benzoátu (E 211).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatel(ka), který/á bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

#### Dávkování

Rivastigmin perorální roztok by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem.

Předepsané množství perorálního roztoku se odtáhne z nádoby přiloženou dávkovací stříkačkou pro ústní aplikaci. Rivastigmin perorální roztok by měl být aplikován přímo ze stříkačky do úst.

Rivastigmin perorální roztok a rivastigm tobolky mohou být vzájemně ve stejné dávce zaměněny.

#### Úvodní dávka

1,5 mg dvakrát denně.

#### Titrace dávky

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) snížení tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

#### Udržovací dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

#### Znovu zahájení léčby

Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

#### Zvláštní populace

##### Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít v závislosti na dávce větší výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny, ale Prometax perorální roztok může být u této populace pacientů používán za předpokladu provádění pečlivého monitorování (viz body 4.4 a 5.2).

##### Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití Prometaxu u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku rivastigmin, jiné deriváty karbamátu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace rivastigminu transdermálních náplastí připomínající alergickou kontaktní dermatitidu (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

U rivastigminu ve formě náplastí se mohou objevit reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity. Tyto reakce nejsou samy o sobě známkou senzibilizace. Nicméně podávání rivastigminu ve formě náplastí může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Za alergická kontaktní dermatitidu by měla být považována reakce v místě aplikace, která je rozšířená za hranici náplasti pokud je zřejmá intenzivnější místní reakce (např. zvýšený erytém, edém, papuly, puchýřky) a pokud se příznaky výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti. V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplastí a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplastí nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k alergické dermatitidě (diseminované) po podání rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti a pečovatelé by měli být v souladu s tímto poučením.

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba Prometaxem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

U pacientů léčených některými inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu se může na elektrokardiogramu objevit prodloužení QT intervalu. Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s již existujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze nebo s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes; například u pacientů s nekompensovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmii, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii, nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu a/nebo torsade de pointes. Může být také nutné klinické sledování (EKG) (viz bod 4.5 a 4.8).

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7% u skupiny s rivastigminem vs 0% s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

#### Zvláštní populace

Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). Dávkování s titrací musí být pečlivě sledováno v závislosti na individuální snášenlivosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Prometax je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jednou z pomocných látek perorálního roztoku Prometaxu je natrium-benzoát (E 211). Kyselina benzoová mírně dráždí kůži, oči a sliznice.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Je doporučena obezřetnost při výběru anestetik. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné pozastavení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům a možným aditivním účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami. Rivastigmin může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků (např. oxybutynin, tolterodin).

Aditivní účinky vedoucí k bradykardii (což může vést k synkopám) byly hlášeny při kombinovaném použití různých betablokátorů (včetně atenololu) s rivastigminem. U kardiovaskulárních betablokátorů se očekává, že budou spojeny s největším rizikem, ale dle dosavadních obdržných zpráv byly hlášeny i u pacientů užívajících jiné betablokátoary. Proto je nutná opatrnost, pokud se rivastigmin podává v kombinaci s betablokátoary, a také dalšími bradykardizujícími látkami (např. antiarytmika třídy III, antagonisté kalciových kanálů, glykosid digitalis, pilokarpin).

Vzhledem k tomu že bradykardie představuje rizikový faktor pro vznik torsades de pointes, kombinace rivastigminu s léčivými přípravky indukujícími prodloužení QT intervalu nebo torsades de pointes, jako jsou antipsychotika, tedy některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin a moxifloxacin, je třeba podávat s opatrností a může být také nutné klinické sledování včetně (EKG).

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

U zvířat rivastigmin a/nebo metabolity přecházejí přes placentu. Není známo, zda k tomu dochází i u lidí. Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

##### Fertilita

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost ani reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Účinky rivastigminu na lidskou fertilitu nejsou známy.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky (adverse reactions - ADR) jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38%) a zvracení (23%), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 1 a tabulce 2 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených Prometaxem.

**Tabulka 1**

<b>Infekce a infestace</b> Velmi vzácné	Infekce močových cest
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> Velmi časté Časté Není známo	Anorexie Snížená chuť k jídlu Dehydratace
<b>Psychiatrické poruchy</b> Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté Velmi vzácné Není známo	Noční můry Neklid Zmatenost Úzkost Nespavost Deprese Halucinace Agresivita, neklid
<b>Poruchy nervového systému</b> Velmi časté Časté Časté Časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné	Závratě Bolest hlavy Ospalost Třes Synkopa Epileptické záchvaty Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)
<b>Srdeční poruchy</b> Vzácné Velmi vzácné  Není známo	Angina pectoris Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní a tachykardie) Sick sinus syndrom
<b>Cévní poruchy</b> Velmi vzácné	Hypertenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b> Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo	Nauzea Zvracení Průjem Bolest břicha a dyspepsie Žaludeční a duodenální vředy Gastrointestinální krvácení Pankreatitida Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b> Méně časté Není známo	Zvýšení jaterních testů Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b> Časté Vzácné Není známo	Hyperhydróza Vyrážka Svědění, alergická dermatitida (diseminovaná)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> Časté Časté Méně časté	Únava a astenie Malátnost Pády
<b>Vyšetření</b> Časté	Snížení tělesné hmotnosti



Následující další nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s Prometaxem transdermálními náplastmi: delirium, horečka, snížená chuť k jídlu, inkontinence moči (časté), psychomotorická hyperaktivita (méně časté), erytém, kopřivka, pochyře, alergická dermatitida (není známo).

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni Prometaxem ve formě tobolek.

**Tabulka 2**

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Časté	Neklid
Časté	Halucinace, vizuální
Časté	Deprese
Není známo	Agresivita
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Třes
Časté	Závratě
Časté	Ospalost
Časté	Bolest hlavy
Časté	Parkinsonova choroba (zhoršení)
Časté	Bradykineze
Časté	Dyskineze
Časté	Hypokineze
Časté	Rigidita ozubeného kola
Méně časté	Dystonie
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	Bradykardie
Méně časté	Fibrilace síní
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda
Není známo	Sick sinus syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hypertenze
Méně časté	Hypotenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea
Velmi časté	Zvracení
Časté	Průjem
Časté	Bolest břicha a dyspepsie
Časté	Zvýšené vylučování slin
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Není známo	Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Hyperhydróza
Není známo	Alergická dermatitida (diseminovaná)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pády
Časté	Únava a astenie
Časté	Poruchy chůze
Časté	Parkinsonská chůze

Následující další nežádoucí účinek byl pozorován ve studii u pacientů s demencí u Parkinsonovy choroby léčených Prometax transdermálními náplastmi: neklid (časté).

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24týdenní klinické studie s Prometaxem, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

**Tabulka 3**

<b>Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou</b>	<b>Prometax n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Celkový počet pacientů ve studii	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	0

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem 24 hodin po předávkování.

Byla hlášena cholinergní toxicita s muskarinovými symptomy, které jsou pozorovány při mírné otravě, jako jsou mióza, návaly horka, poruchy trávení včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu, bradykardie, bronchospasmus a zvýšená bronchiální sekrece, nadměrné pocení, mimovolní močení a/nebo defekace, slzení, hypotenze a zvýšená tvorba slin.

V závažnějších případech mohou nikotinové účinky vytvářet svalovou slabost, fascikulace, křeče a respirační zástavu s možnými fatálními důsledky.

Po uvedení na trh se vyskytly případy závratě, tremoru, bolesti hlavy, somnolence, stavu zmatenosti, hypertenze, halucinací a malátnosti.

## Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobeny deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40%. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

### Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (Progressive Deterioration Scale, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisejících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10% zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6–12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

**Tabulka 4**

Měřítko odpovědi	Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)			
	Úmysl léčit (intent to treat)		Započítané poslední pozorování	
	Rivastigmin 6–12 mg n=473	Placebo n=472	Rivastigmin 6–12 mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: zlepšení nejméně o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšení	29***	18	32***	19
PDS: zlepšení nejméně o 10%	26***	17	30***	18
Nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS	10*	6	12**	6

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

## Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24týdenní multicentrické dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabulka 5**

<b>Demence spojená s Parkinsonovou chorobou</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Prometax</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>ITT + RDO populace</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF populace</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

<sup>2</sup> Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

**Tabulka 6**

<b>Demence spojená s Parkinsonovou chorobou</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacienti s vizuálními halucinacemi</b>		<b>Pacienti bez vizuálních halucinací</b>	
<b>ITT + RDO populace</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo		4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>
	<b>Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo		4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Prometax u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Alzheimerovy demence a v léčbě demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce léku s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36%±13%. Podání perorálního roztoku s jídlem zpomaluje absorpci ( $t_{max}$ ) o 74 minut a snižuje  $C_{max}$  o 43% a zvyšuje AUC přibližně o 9%.

### Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40%. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

## Biotransformace

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolýzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10%).

Na základě studie *in vitro* se neočekává žádná farmakokinetická interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány těmito izoenzymy cytochromů: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, nebo CYP2B6. Na základě důkazů studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

## Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání <sup>14</sup>C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90%) během 24 hodin. Méně než 1% podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že užívání nikotinu zvyšuje perorální clearance rivastigminu o 23% u pacientů s Alzheimerovou chorobou (n = 75 kuřáků a 549 nekuřáků) po dávkách rivastigminu v perorálních tobolkách až do 12 mg/den.

## Zvláštní populace

### Starší lidé

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

### Porucha funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater  $C_{max}$  rivastigminu přibližně o 60% vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

### Porucha funkce ledvin

$C_{max}$  a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin však nedošlo ke změnám  $C_{max}$  a AUC rivastigminu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutageně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 10<sup>4</sup>krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní. Hlavní metabolit NAP226-90 také neprokázal genotoxický potenciál.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu. Ve studiích s perorálním podáním se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost nebo reprodukční schopnost u rodičovské generace, nebo u potomstva.

Ve studiích zaměřených na králíky byl zjištěn potenciál rivastigminu k mírnému podráždění očí/sliznice.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Natrium-benzoát (E 211)  
Kyselina citronová  
Citronan sodný  
Chinolinová žluť (E 104)  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Prometax perorální roztok by měl být spotřebován do 1 měsíce po otevření lahvičky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte ve vzpřímené pozici.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z hnědého skla III. třídy s dětským bezpečnostním víčkem, se zanořenou trubičkou a vyrovnávací zátkou. Lahvičky o objemu 50 ml nebo 120 ml. K perorálnímu roztoku je přibalena perorální dávkovací stříkačka v plastovém pouzdru.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Předepsané množství perorálního roztoku se odtáhne z lahvičky pomocí přiložené dávkovací stříkačky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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



## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/98/092/013

EU/1/98/092/018

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. prosince 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 21. května 2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast  
Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast  
Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast

Z jedné transdermální náplasti se během 24 hodin uvolní rivastigminum 4,6 mg. Jedna transdermální náplast o velikosti 5 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 9 mg.

### Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast

Z jedné transdermální náplasti se během 24 hodin uvolní rivastigminum 9,5 mg. Jedna transdermální náplast o velikosti 10 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 18 mg.

### Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast

Z jedné transdermální náplasti se během 24 hodin uvolní rivastigminum 13,3 mg. Jedna transdermální náplast o velikosti 15 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 27 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast

### Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast

Jedna transdermální náplast je tenká, matrixová náplast obsahující tři vrstvy. Vnější strana náplasti je béžová a označená „Prometax“, „4.6 mg/24 h“ a „AMCX“.

### Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast

Jedna transdermální náplast je tenká, matrixová náplast obsahující tři vrstvy. Vnější strana náplasti je béžová a označená „Prometax“, „9.5 mg/24 h“ a „BDHI“.

### Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast

Jedna transdermální náplast je tenká, matrixová náplast obsahující tři vrstvy. Vnější strana náplasti je béžová a označená „Prometax“, „13.3 mg/24 h“ a „CNFU“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Podobně jako jakákoliv léčba zahájená u pacientů s demencí by měla léčba rivastigminem začít pouze v případě, pokud je k dispozici ošetřovatel(ka), který/á bude pravidelně podávat a sledovat léčbu.

### Dávkování

<b>Transdermální náplasti</b>	<b>Rivastigmin <i>in vivo</i> množství uvolněné látky za 24 h</b>
Prometax 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Prometax 13,3 mg/24 h	13,3 mg

### Zahajovací dávka

Léčba se zahajuje náplastí Prometax 4,6 mg/24 h.

### Udržovací dávka

Po minimálně čtyřech týdnech léčby a podle uvážení ošetřujícího lékaře, že je léčba dobře snášená, měla by být dávka Prometax 4,6 mg/24 h zvýšena na Prometax 9,5 mg/24 h, doporučenou denní účinnou dávku, která by měla pokračovat tak dlouho, dokud existuje léčebný prospěch pro pacienta.

### Zvyšování dávky

Prometax 9,5 mg/24 h je doporučená denní účinná dávka, která by měla pokračovat tak dlouho, dokud existuje léčebný prospěch pro pacienta. Pokud je Prometax dobře snášen a pouze po minimálně 6 měsících léčby Prometaxem 9,5 mg/24 h, může ošetřující lékař zvážit zvýšení dávky na Prometax 13,3 mg/24 h u pacientů, kteří prokazují významné zhoršení kognitivních funkcí (např. pokles v MMSE testu) a/nebo funkční pokles (na základě lékařského posouzení) během léčby doporučenou denní účinnou dávkou 9,5 mg/24 h (viz bod 5.1).

Klinický přínos rivastigminu by měl být pravidelně přehodnocován. Přerušování podávání by mělo být také zváženo, pokud při podávání optimální dávky již neexistuje léčebný prospěch pro pacienta.

Pokud se objeví gastrointestinální nežádoucí účinky, měla by být léčba dočasně přerušena, dokud tyto nežádoucí účinky trvají. Opět zahájit léčbu transdermální náplastí lze ve stejné dávce, pokud léčba nebyla přerušena více než 3 dny. Jinak by se měla zahájit léčba znovu náplastí Prometax 4,6 mg/24 h.

### Převedení léčby z tobolek nebo perorálního roztoku na transdermální náplasti

Na základě srovnatelné expozice mezi perorálním a transdermálním rivastigminem (viz bod 5.2) pacienti léčení Prometaxem tobolkami nebo perorálním roztokem mohou být převedeni na Prometax transdermální náplasti následovně:

- Pacient, který užíval dávku rivastigminu 3 mg/den perorálně, může být převeden na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který užíval dávku rivastigminu 6 mg/den perorálně, může být převeden na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který stabilně užíval a dobře toleroval dávku rivastigminu 9 mg/den perorálně, může být převeden na transdermální náplasti 9,5 mg/24 h. Jestliže dávka rivastigminu 9 mg/den perorálně nebyla užívána stabilně a nebyla dobře tolerována, doporučuje se převedení na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h.
- Pacient, který užíval dávku rivastigminu 12 mg/den perorálně, může být převeden na transdermální náplasti 9,5 mg/24 h.

Po převedení na transdermální náplasti 4,6 mg/24 h, které jsou dobře tolerovány po dobu nejméně čtyř týdnů léčby, lze dávku zvýšit na 9,5 mg/24 h, což je doporučená účinná dávka.

První transdermální náplast se doporučuje aplikovat následující den po užití poslední perorální dávky.

### Zvláštní populace

- **Pediatrická populace:** Neexistuje žádné relevantní použití Prometaxu u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.
- **Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:** Zvláštní pozornost by měla být věnována titraci dávky nad doporučenou účinnou dávkou 9,5 mg/24 h (viz bod 4.4) u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg. Tito pacienti mohou mít více nežádoucích účinků a spíše budou vysazovat léčbu kvůli nežádoucím účinkům.
- **Porucha funkce jater:** Vzhledem ke zvýšené expozici u lehké až středně těžké poruchy funkce jater, jak bylo pozorováno u perorálních forem, by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci. Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce jater mohou mít v závislosti na dávce větší výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny. Zvláštní pozornost by měla u těchto pacientů být věnována titraci dávky (viz body 4.4 a 5.2).
- **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. (viz bod 5.2).

### Způsob podání

Transdermální náplasti se aplikují jednou denně na čistou, suchou, holou, nepoškozenou zdravou kůži na horní nebo spodní část zad, horní část paže nebo hrudi, na místa, kde nebude docházet ke tření prádla o kůži. Přiložit transdermální náplast na stehno nebo břicho se nedoporučuje z důvodu snížené biologické dostupnosti rivastigminu, která byla zjištěna při aplikaci transdermální náplasti na tyto části těla.

Transdermální náplast se nesmí přikládat na kůži, která je zarudlá, podrážděná nebo poraněná. Během 14 dnů je třeba se vyvarovat nalepení náplasti na stejné místo, aby se tak snížilo riziko podráždění kůže.

### **Pacienti a ošetřovatelé by měli být poučeni o důležitých instrukcích podávání:**

- Každý den před nanesením nové náplasti musí být nejprve odstraněna stará náplast z předchozího dne (viz bod 4.9).
- Náplast by měla být nahrazena za novou po 24 hodinách. Používá se pouze jedna náplast najednou (viz bod 4.9).
- Náplast je nutné pevně přitisknout po dobu nejméně 30 sekund pomocí dlaně ruky, aby dobře přilnula i v rozích.
- Pokud se náplast odlepí, je potřeba nalepit po zbytek dne novou, která bude odstraněna jako obvykle ve stejný čas další den.
- Náplast může být použita v každodenních situacích, včetně koupání a během horkého počasí.
- Náplast by neměla být vystavena žádným vnějším zdrojům tepla (např. nadměrné sluneční záření, sauna, solárium) na dlouhou dobu.
- Náplast se nesmí stříhat na kusy.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku rivastigmin, jiné deriváty karbamátu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace rivastigminu transdermálních náplastí připomínající alergickou kontaktní dermatitidu (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách, zejména při změnách dávkování. Pokud je léčba přerušena na více než 3 dny, měla by být znovu zahájena dávkou 4,6 mg/24 h.

##### Nesprávné použití léčivého přípravku a chyby v dávkování způsobující předávkování

Nesprávné použití léčivého přípravku a chyby v dávkování přípravku Prometax transdermální náplast mají za následek závažné nežádoucí účinky, některé případy vyžadovaly hospitalizaci a vzácně vedly k úmrtí (viz bod 4.9). Většina případů nesprávného použití léčivého přípravku nebo chyb v dávkování zahrnovaly neodstranění staré náplasti při aplikaci nové náplasti a použití více náplastí nejednou. Pacienti a jejich ošetřovatelé musí být poučeni o důležitých instrukcích podávání přípravku Prometax transdermální náplast (viz bod 4.2).

##### Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální poruchy jako je nauzea, zvracení a průjem souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

##### Ztráta tělesné hmotnosti

Pacienti s Alzheimerovou demencí mohou ubývat na váze, jestliže užívají inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby Prometax transdermálními náplastmi je třeba sledovat tělesnou hmotnost pacienta.

##### Bradykardie

U pacientů léčených některými inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu se může na elektrokardiogramu objevit prodloužení QT intervalu. Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s již existujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze nebo s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes; například u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmii, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii, nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu a/nebo torsade de pointes. Může být také nutné klinické sledování (EKG) (viz bod 4.5 a 4.8).

##### Další nežádoucí účinky

Opatrnost musí být věnována při předepisování Prometax transdermálních náplastí:

- u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrio-ventrikulární blokáda) (viz bod 4.8);
- u pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo u pacientů s predispozicí k těmto stavům, protože rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny (viz bod 4.8);
- u pacientů s predispozicí k obstrukci močových cest a epileptickým záchvatům, protože cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu těchto onemocnění;
- u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

### Kožní reakce v místě aplikace

U rivastigminu ve formě náplasti se mohou objevit reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity. Pacienti a ošetrovatelé musí být adekvátně poučeni.

Tyto reakce nejsou samy o sobě známkou senzibilizace. Nicméně podávání rivastigminu ve formě náplasti může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Za alergická kontaktní dermatitidu by měla být považována reakce v místě aplikace, která je rozšířená za hranici náplasti pokud je zřejmá intenzivnější místní reakce (např. zvýšený erytém, edém, papuly, puchýřky) a pokud se příznaky výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti. V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplasti a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplasti nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k alergické dermatitidě (diseminované) po podání rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

### Další upozornění a opatření

Rivastigmin může exacerbovat nebo indukovat extrapyramidové příznaky.

Po manipulaci s Prometax transdermálními náplastmi je nutno se vyvarovat kontaktu s očima (viz bod 5.3). Po odstranění náplasti je potřeba si umýt ruce mýdlem a vodou. V případě kontaktu s očima nebo pokud jsou oči zarudlé po manipulaci s náplastí, okamžitě důkladně vypláchněte oči vodou a v případě, že symptomy nezmizí, vyhledejte lékařskou pomoc.

### Zvláštní populace

- Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a spíše budou vysazovat léčbu kvůli nežádoucím účinkům (viz bod 4.2). U těchto pacientů je nutná opatrná titrace a sledování nežádoucích účinků (např. nadměrná nauzea nebo zvracení) a pokud se takové nežádoucí účinky objeví, je potřeba zvážit snížení udržovací dávky na Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast.
- Porucha funkce jater: Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků. Dávkování s titrací musí být pečlivě sledováno v závislosti na individuální snášenlivosti. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli sledováni. Zvláštní pozornost musí být u těchto pacientů věnována titraci dávky (viz body 4.2 a 5.2).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly s Prometax transdermálními náplastmi provedeny.

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Je doporučena obezřetnost při výběru anestetik. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné pozastavení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům a možným aditivním účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami. Rivastigmin a může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků (např. oxybutynin, tolterodin).

Aditivní účinky vedoucí k bradykardii (což může vést k synkopám) byly hlášeny při kombinovaném použití různých betablokátorů (včetně atenololu) s rivastigminem. U kardiovaskulárních betablokátorů se očekává, že budou spojeny s největším rizikem, ale dle dosavadních obdržených zpráv byly hlášeny i u pacientů užívajících jiné betablokátory. Proto je nutná opatrnost, pokud se rivastigmin podává v kombinaci s betablokátory, a také dalšími bradykardizujícími látkami (např. antiarytmika třídy III, antagonisté kalciových kanálů, glykosid digitalis, pilokarpin).

Vzhledem k tomu že bradykardie představuje rizikový faktor pro vznik torsades de pointes, kombinace rivastigminu s léčivými přípravky indukujícími prodloužení QT intervalu nebo torsades de pointes, jako jsou antipsychotika, tedy některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin a moxifloxacin, je třeba podávat s opatrností a může být také nutné klinické sledování včetně (EKG).

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi perorálním rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času vyvolané warfarinem není podáním perorálního rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a perorálního rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní srdeční systém.

Souběžná léčba rivastigminem s běžně předepisovanými léčivými přípravky, jako jsou antacida, antiemetika, antidiabetika, centrálně působící antihypertensiva, blokátory kalciového kanálu, inotropní léky, antianginózní léky, nesteroidní protizánětlivé léky, estrogeny, analgetika, benzodiazepiny a antihistaminika, nesouvisela se změnou v kinetice rivastigminu nebo se zvýšeným rizikem klinicky významných neobvyklých účinků.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

U zvířat rivastigmin a/nebo metabolity přecházejí přes placentu. Není známo, zda k tomu dochází i u lidí. Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

##### Fertilita

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost ani reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Účinky rivastigminu na lidskou fertilitu nejsou známy.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alzheimerova demence může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat mdloby nebo mentální narušení. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí léčených rivastigminem měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Kožní reakce v místě aplikace (obvykle mírný až střední erytém v místě aplikace) jsou nejčastější nežádoucí účinky pozorované při použití Prometaxu transdermální náplasti. Další nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální poruchy, včetně nauzey a zvracení.

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u 1670 pacientů s Alzheimerovou demencí léčených v randomizovaných dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích s přípravkem Prometax transdermální náplasti po dobu 24-48 týdnů a z postmarketingových dat.



**Tabulka 1**

<b>Infekce a infestace</b>	
Časté	Infekce močových cest
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu
Méně časté	Dehydratace
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Úzkost, deprese, delirium, agitovanost
Méně časté	Agresivita
Není známo	Halucinace, neklid, noční můry
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy, synkopa, závratě
Méně časté	Psychomotorická hyperaktivita
Velmi vzácné	Extrapyramidové příznaky
Není známo	Zhoršení Parkinsonovy choroby, epileptické záchvaty, tremor, somnolence
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Bradykardie
Není známo	Atrioventrikulární blokáda, fibrilace síní, tachykardie, sick sinus syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	
Není známo	Hypertenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha
Méně časté	Žaludeční vředy
Není známo	Pankreatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Není známo	Hepatitida, zvýšení jaterních testů
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Vyrážka
Není známo	Pruritus, erytém, kopřivka, puchýře, alergická dermatitida (diseminovaná)
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Inkontinence moči
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Kožní reakce v místě aplikace (např. erytém v místě aplikace*, pruritus v místě aplikace*, edém v místě aplikace*, dermatitida v místě aplikace, podráždění v místě aplikace), stavy slabosti (např. únava, astenie), pyrexie, snížení tělesné hmotnosti
Vzácné	Pády

\* Ve 24týdenní kontrolované studii u japonských pacientů byly označeny erytém v místě aplikace, pruritus v místě aplikace a edém v místě aplikace jako „velmi časté“.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Při podání dávek vyšších než 13,3 mg/24 h (ve výše uvedené placebem kontrolované studii) byly častěji pozorovány insomnie a srdeční selhání, než při podávání dávky 13,3 mg/24 h nebo placebo, což naznačuje souvislost mezi výskytem nežádoucích účinků a velikostí dávky. Tyto příhody se však neobjevily u dávky Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplasti častěji než u placebo.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě Prometax tobolkami a perorálním roztokem, avšak nevyskytly se v klinických studiích s Prometax transdermální náplasti: malátnost, zmatenost, zvýšené pocení (často); duodenální vředy, angina pectoris (vzácně); gastrointestinální krvácení (velmi vzácně); a několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (není známo).

### Kožní podráždění

V dvojitě zaslepené, kontrolované klinické studii byly většinou reakce v místě aplikace mírné až střední závažnosti. Výskyt kožních reakcí v místě aplikace vedoucích k přerušení léčby byl  $\leq 2,3$  % u pacientů léčených přípravkem Prometax transdermální náplasti. Výskyt kožních reakcí v místě aplikace vedoucích k přerušení léčby byl vyšší u asijské resp. čínské a japonské populace s 4,9 % a 8,4 %.

Ve dvou 24týdenních dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích byly při každé návštěvě měřeny kožní reakce použitím stupnice pro posouzení kožního podráždění. U pacientů léčených přípravkem Prometax transdermální náplasti bylo podráždění kůže většinou minimální nebo mírné závažnosti. V těchto studiích bylo hodnoceno jako závažné u  $\leq 2,2$  % pacientů a v japonské studii u  $\leq 3,7$  % pacientů léčených přípravkem Prometax transdermální náplasti.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Většina případů náhodného předávkování perorálním rivastigminem nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem 24 hodin po předávkování.

Byla hlášena cholinergní toxicita s muskarinovými symptomy, které jsou pozorovány při mírné otravě, jako jsou mioza, návaly horka, poruchy trávení včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu, bradykardie, bronchospasmus a zvýšená bronchiální sekrece, nadměrné pocení, mimovolní močení a/nebo defekace, slzení, hypotenze a zvýšená tvorba slin.

V závažnějších případech mohou nikotinové účinky vytvářet svalovou slabost, fascikulace, křeče a respirační zástavu s možnými fatálními důsledky.

Po uvedení na trh se vyskytly případy závratě, tremoru, bolesti hlavy, somnolence, stavu zmatenosti, hypertenze, halucinací a malátnosti. Z postmarketingového sledování a vzácně z klinických studií bylo hlášeno předávkování přípravkem Prometax transdermální náplast následkem nesprávného použití/dávkovací chyby (použití mnoha náplastí najednou)..

### Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 3,4 hodiny a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování byly okamžitě odstraněny všechny Prometax transdermální náplasti a žádná další transdermální náplast by se neměla aplikovat po dobu příštích 24 hodin. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou způsobenou deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně 40%. Aktivita enzymu se navrácí k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice AChE v CSF vyvolaná perorálním rivastigminem závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v CSF byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených perorálním rivastigminem podobná inhibici aktivity AChE.

#### Klinické studie u Alzheimerovy demence

Účinnost léčby Prometax transdermální náplasti u pacientů s Alzheimerovou demencí byla prokázána ve 24týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované základní studii a její otevřené prodloužené fázi a ve 48týdenní dvojitě zaslepené srovnávací studii.

#### 24týdenní placebem kontrolovaná studie

Pacienti zařazení v placebem kontrolované studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10-20. Účinnost byla stanovena při použití nezávislých hodnotících testů pro jednotlivé oblasti, testy byly prováděny v pravidelných intervalech během 24týdenního léčebného období. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu) a ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, komplexní hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele), a ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, přijímání potravy, oblékání, činnosti v domácnosti jako nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí, rovněž zapojení se do činnosti souvisejících s penězi). Výsledky ze tří hodnotících testů po 24 týdnech léčby jsou shrnuty v tabulce 2.

**Tabulka 2**

	<b>Prometax transdermální náplasti 9,5 mg/24 h n = 251</b>	<b>Prometax tobolky 12 mg/den n = 256</b>	<b>Placebo n = 282</b>
<b>ITT-LOCF populace</b>			
<b>ADAS-Cog</b>	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-hodnota versus placebo	0,005* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Průměrné skóre ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-hodnota versus placebo	0,010* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-hodnota versus placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p<0,05 versus placebo

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); LOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

<sup>1</sup> Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnotou jako kovariací. Negativní ADAS-Cog změny signalizující zlepšení. Pozitivní ADCS-ADL změny signalizující zlepšení.

<sup>2</sup> Podle CMH testu (van Elteren test) uzavřeného pro zemi. ADCS-CGIC skóre <4 signalizující zlepšení.

Výsledky klinicky významných odpovědí z 24týdenní placebem kontrolované studie jsou uvedeny v tabulce 3. Klinicky významné zlepšení bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, žádné zhoršení na ADCS-CGIC a žádné zhoršení na ADCS-ADL.

**Tabulka 3**

	<b>Pacienti s klinicky významnou odpovědí (%)</b>		
	<b>Prometax transdermální náplasti 9,5 mg/24 h n = 251</b>	<b>Prometax tobolky 12 mg/den n = 256</b>	<b>Placebo n = 282</b>
<b>ITT-LOCF populace</b>			
<b>ADAS-Cog zlepšení nejméně o 4 body s žádným zhoršením na ADCS-CGIC a ADCS- ADL</b>	17,4	19,0	10,5
p-hodnota versus placebo	0,037*	0,004*	

\*p<0,05 versus placebo

Kompartmentový model naznačil, že použití 9,5 mg/24 h transdermální náplasti prokázalo podobnou účinnost jako užívání perorální dávky 12 mg/den.

#### 48týdenní srovnávací aktivní léčbou kontrolovaná studie

Pacienti zařazení ve srovnávací aktivní léčbou kontrolované studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10-24. Studie byla navržena tak, aby srovnávala účinnost Prometax 13,3 mg/24 h transdermálních náplastí s Prometax 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi během 48týdenního dvojitě zaslepeného léčebného období u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou, kteří prokázali kognitivní a funkční pokles během léčby udržovací dávkou Prometax 9,5 mg/24 h transdermálními náplastmi po počátečních 24-48 týdnech otevřené léčebné fáze. Funkční pokles byl hodnocen zkoušejícím a kognitivní pokles byl definován jako pokles MMSE skóre o více jak 2 body oproti předchozí návštěvě nebo snížení o více jak 3 body oproti výchozí hodnotě. Účinnost byla stanovena při použití ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu) a ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, hodnocení pomocných činnosti každodenního života) hodnotící pomocné činnosti, které zahrnují činnosti související s penězi, přípravou jídla, nakupováním, zachováním schopnosti orientovat se v okolí a schopností být ponechán bez dozoru). Výsledky ze dvou hodnotících testů po 48 týdnech léčby jsou shrnuty v tabulce 4.

**Tabulka 4**

Populace/Návštěva		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	průměr	n	průměr	DLSM	95% CI	p-hodnota
<b>ADAS-Cog</b>								
LOCF	Výchozí hodnota	264	34,4	268	34,9			
	48. týden dvojitě zaslepené fáze	264	38,5	268	39,7			
	Změna	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
<b>ADCS-IADL</b>								
LOCF	Výchozí hodnota	265	27,5	271	25,8			
	48. týden	265	23,1	271	19,6			
	Změna	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

CI – interval spolehlivosti.

DLSM – metoda nejmenších čtverců.

LOCF – metoda extrapolace posledních získaných údajů.

ADAS-Cog skóre: záporný rozdíl hodnoty DLSM znamená větší zlepšení u Prometaxu 15 cm<sup>2</sup> ve srovnání s Prometaxem 10 cm<sup>2</sup>.

ADCS-IADL skóre: kladný rozdíl hodnoty DLMS znamená větší zlepšení u Prometaxu 15 cm<sup>2</sup> ve srovnání s Prometaxem 10 cm<sup>2</sup>.

N je počet pacientů s hodnocením na začátku (poslední hodnocení v počáteční otevřené fázi) a s minimálně jedním hodnocením po počáteční fázi (pro LOCF).

DLSM, 95% interval spolehlivosti (CI) a p-hodnota jsou založeny na modelu ANCOVA (analýza kovariace) upravené pro zemi a výchozí hodnotu ADAS-Cog skóre.

\* p<0,05

Zdroje: Studie D2340-tabulka 11-6 a tabulka 11-7

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Prometax u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Alzheimerovy demence (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absorpce rivastigminu z Prometax transdermálních náplastí je pomalá. Plazmatické koncentrace jsou po první dávce zjistitelné po 0,5-1 hodině. Vrcholové koncentrace  $C_{max}$  je dosaženo po 10-16 hodinách. Po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace během 24 hodin po aplikaci pomalu klesají. Při vícečetném dávkování (jako při rovnovážném stavu), kdy předchozí transdermální náplast je nahrazena novou, plazmatické koncentrace zpočátku pomalu klesají průměrně asi 40 minut, posléze absorpce z nově aplikované transdermální náplasti je rychlejší než eliminace, a plazmatické hladiny začnou znovu stoupat a dosáhnou nového vrcholu přibližně za 8 hodin. Při rovnovážném stavu dosahují průměrné hladiny na konci dávkovacího intervalu přibližně 50% vrcholových hladin oproti perorálnímu podávání, při kterém koncentrace na konci dávkovacího intervalu klesají prakticky až na nulu. Expozice rivastigminu ( $C_{max}$  a AUC) se při eskalaci dávky z dávky 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h a na 13,3 mg/24 h, v tomto pořadí, zvýšila neproporcionálně (faktorem 2,6 a 4,9). Toto neproporcionální zvýšení je však u náplast'ové formy méně vyjádřeno než u formy perorální. Fluktuální index (FI), míra relativního rozdílu mezi vrcholovými koncentracemi a koncentracemi na konci dávkovacího intervalu ( $(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$ ), byl 0,58 u Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplasti, 0,77 u Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplasti a 0,72 u Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplati, což představuje mnohem menší fluktuaci než mezi koncentracemi na konci dávkovacího intervalu a vrcholovými koncentracemi u perorální lékové formy (FI = 3,96 (6 mg/den) a 4,15 (12 mg/den)).

Dávka rivastigminu, která se uvolní z transdermální náplasti za 24 hodin (mg/24 h), nemůže být přímo srovnávána s množstvím (mg) rivastigminu obsaženého v tobolkách vzhledem k vývoji plazmatické koncentrace během 24 hodin.

Interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů (normalizovaných na dávku/kg tělesné hmotnosti) jednorázově podaného rivastigminu byla 43% ( $C_{max}$ ) a 49% ( $AUC_{0-24h}$ ) po transdermálním podání oproti 74% a 103% po perorální lékové formě. Interindividuální variabilita ve studii rovnovážného stavu u Alzheimerovy demence byla maximálně 45% ( $C_{max}$ ) a 43% ( $AUC_{0-24h}$ ) po aplikaci transdermální náplasti, a 71% a 73% po podání perorální lékové formy.

U pacientů s Alzheimerovou demencí byla vypořizována souvislost mezi expozicí léčivé látky v rovnovážném stavu (rivastigminu a metabolitu NAP226-90) a tělesnou hmotností. Koncentrace rivastigminu v rovnovážném stavu byly u pacientů s tělesnou hmotností 35 kg dvojnásobné oproti pacientům s tělesnou hmotností 65 kg, kdežto u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg byly koncentrace přibližně poloviční. Vliv tělesné hmotnosti na expozici léčivé látky znamená, že je třeba věnovat zvláštní pozornost pacientům s velmi nízkou tělesnou hmotností během titrování léku (viz bod 4.4).

Expozice ( $AUC_{\infty}$ ) rivastigminu (a metabolitu NAP226-90) byla vyšší, pokud se transdermální náplast aplikovala na horní část zad, hrudníku nebo horní část paže, a přibližně o 20-30% nižší při aplikaci na břicho nebo stehna.

Akumulace rivastigminu nebo metabolitu NAP226-90 v plazmě nebyla u pacientů s Alzheimerovou chorobou významná kromě toho, že plazmatické hladiny byly vyšší druhý den léčby transdermální náplastí oproti prvnímu dni léčby.

### Distribuce

Rivastigmin se slabě váže na bílkoviny (přibližně 40%). Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

## Biotransformace

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován s plazmatickým poločasem eliminace přibližně 3,4 hodiny po odstranění transdermální náplasti. Eliminace vykazovala závislost na míře absorpce (flip-flop kinetika), což vysvětluje delší  $t_{1/2}$  při transdermální náplasti (3,4 h) oproti perorálnímu nebo intravenóznímu podávání (1,4 až 1,7 h). Metabolismus probíhá primárně hydrolyzou zprostředkovanou cholinesterázou na metabolit NAP226-90. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10%).

Na základě studie *in vitro* se neočekává žádná farmakokinetická interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány těmito izoenzymy cytochromů: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, nebo CYP2B6. Na základě výsledků studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochromu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h, což je v souladu s nelineární farmakokinetikou rivastigminu v důsledku saturace jeho eliminačních mechanismů.

$AUC_{\infty}$  poměr metabolitu k účinné látce byl okolo 0,7 po aplikaci transdermální náplasti oproti 3,5 po perorálním podání, což značí, nižší výskyt metabolitů po dermální aplikaci oproti perorální léčbě. Nižší výskyt metabolitu NAP226-90 při použití transdermální náplasti oproti perorálnímu podávání je pravděpodobně důsledkem chybění presystémového metabolismu (první průchod játry).

## Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči vyskytuje ve stopovém množství; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace po aplikaci transdermální náplasti. Po podání perorálního  $^{14}C$ -rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90%) během 24 hodin. Méně než 1% podané dávky se vyloučí stolicí.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že užívání nikotinu zvyšuje perorální clearance rivastigminu o 23% u pacientů s Alzheimerovou chorobou (n = 75 kuřáků a 549 nekuřáků) po dávkách rivastigminu v perorálních tobolkách až do 12 mg/den.

## Zvláštní populace

### Starší lidé

Věk neměl vliv na expozici rivastigminu u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených Prometax transdermálními náplastmi.

### Porucha funkce jater

Studie s Prometax transdermálními náplastmi u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Po perorálním podávání rivastigminu ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater  $C_{max}$  rivastigminu přibližně o 60% vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Po jedné 3 mg nebo 6 mg perorální dávce je průměrná perorální clearance rivastigminu přibližně o 46-63% nižší u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (n = 10, Child-Pugh skóre 5-12, biopticky prokázáno), než u zdravých subjektů (n = 10).

### Porucha funkce ledvin

Studie s Prometax transdermálními náplastmi u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Na základě analýzy populace clearance kreatininu neprokázala žádný zřetelný vliv na ustálenou koncentraci rivastigminu nebo jeho metabolitu. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nezbytná úprava dávky (viz bod 4.2).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie sledující toxicitu opakované perorální a topické dávky u potkanů, myší, králíků, psů a malých prasat odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů bylo perorální a topické dávkování ve studiích na zvířatech omezené.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutageně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce  $10^4$ krát vyšší, než je očekávaná klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní. Hlavní metabolit NAP226-90 také neprokázal genotoxický potenciál.

Ve studiích s perorálním nebo topickým podáváním myším a ve studii s perorálním podáváním potkanům nebyly zjištěny žádné známky kancerogenity v maximální tolerované dávce. Expozice rivastigminu a jeho metabolitům odpovídala přibližně expozici nejvyšší dávkou rivastigminu tobolek a transdermálních náplastí u člověka.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu. Ve studiích s perorálním podáním se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost nebo reprodukční schopnost u rodičovské generace, nebo u potomstva. Specifické kožní studie u březích samic nebyly provedeny.

Transdermální náplasti s rivastigminem nebyly fototoxické a byly považovány za nesensitizující. V některých studiích dermální toxicity byly pozorovány účinky mírného podráždění kůže laboratorních zvířat. To může u pacientů znamenat, že Prometax transdermální náplasti vyvolají mírný erytém.

Ve studiích zaměřených na králíky byl zjištěn potenciál rivastigminu k mírnému podráždění očí/sliznice. Proto by se měl pacient/ošetřovatel po manipulaci s náplastí vyvarovat kontaktu s očima (viz bod 4.4).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Krycí vrstva

Vápenatý lak pegoterátu

#### Vrstva s léčivou látkou:

Tokoferol alfa  
Kopolymer methyl- a butylmethakrylátu  
Akrylátový kopolymer

#### Adhesivní vrstva

Tokoferol alfa,  
Silikonový olej,  
Dimetikon.

#### Odnímatelná fólie

Fluorpolymerovaná pegoterátová fólie.



## **6.2 Inkompatibility**

K zamezení interference s adhezivními vlastnostmi transdermální náplasti nesmí být v oblasti kůže, kde je přípravek aplikován, použity žádné krémy, pleťová mléka nebo zásypy.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Až do použití uchovávejte transdermální náplast v sáčku.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Prometax 9 mg/5 cm<sup>2</sup>, 18 mg/10 cm<sup>2</sup> a 27 mg/15 cm<sup>2</sup> transdermální náplasti jsou jednotlivě baleny v dětských bezpečnostních sáčkích, tepelně svařených, vyrobených z vícevrstevného materiálu obsahujícího papír/polyetylen tereftalát/aluminum/polyakrylonitril (PAN) (papír/PET/Al/PAN) nebo v dětských bezpečnostních sáčkích, tepelně svařených, vyrobených z vícevrstevného materiálu obsahujícího papír/polyetylen tereftalát/polyetylen/aluminum/polyamid (papír/PET/PE/Al/PA).

Dostupné balení obsahuje 7 nebo 30 sáčků a vícečetné balení obsahuje 60 nebo 90 sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Použité transdermální náplasti se mají přeložit napůl, adhezivní stranou dovnitř, vrátit do původního sáčku, aby byly bezpečně odloženy a byly mimo dosah a dohled dětí. Použité nebo nepoužité transdermální náplasti mají být zneškodněny podle místních požadavků nebo vráceny do lékárny.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast

EU/1/98/092/019-022

EU/1/98/092/031-034

Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast

EU/1/98/092/023-026

EU/1/98/092/035-038

Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast

EU/1/98/092/027-030

EU/1/98/092/039-042

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. prosince 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 21. května 2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

#### **Tvrdá tobolka**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

#### **Perorální roztok**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

#### **Transdermální náplast**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli změny jsou následně zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku na trh se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušnou státní autoritou na konečné verzi edukačních materiálů.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že po dohodě a schválení příslušnou státní autoritou v každém členském státě, kde je přípravek Prometax náplast prodáván, bude lékařům, u kterých se očekává, že budou předepisovat přípravek Prometax náplast, předán informační balíček obsahující následující položky:

- Souhrn informací o přípravku
- Karta pacienta
- Pokyny pro pacienty nebo ošetřovatele o použití karty pacienta

Karta pacienta by měla obsahovat následující důležité informace:

- Odstraňte předchozí náplast před nanesením JEDNÉ nové transdermální náplasti.
- Naneste pouze jednu transdermální náplast denně.
- Náplast nestříhejte na kusy.
- Náplast silně přitlačte na kůži po dobu nejméně 30 sekund pomocí dlaně ruky.
- Jak používat kartu pacienta, abyste si pamatovali aplikaci náplasti a její odstranění.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****SKLÁDACÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje rivastigminum 1,5 mg ve formě rivastigmini hydrogenotartras.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
112 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/001	28 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/002	56 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/003	112 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 1,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky  
rivastigminum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí  
Úterý  
Středa  
Čtvrtek  
Pátek  
Sobota  
Neděle

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****SKLÁDACÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje rivastigminum 3,0 mg ve formě rivastigmini hydrogenotartras.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
112 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/004	28 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/005	56 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/006	112 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 3,0 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky  
rivastigminum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí  
Úterý  
Středa  
Čtvrtek  
Pátek  
Sobota  
Neděle

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****SKLÁDACÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje rivastigminum 4,5 mg ve formě rivastigmini hydrogenotartras.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
112 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/007	28 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/008	56 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/009	112 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 4,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky  
Rivastigminum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí  
Úterý  
Středa  
Čtvrtek  
Pátek  
Sobota  
Neděle



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****SKLÁDACÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje rivastigminum 6,0 mg ve formě rivastigmini hydrogenotartras.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
112 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/010	28 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/011	56 tvrdých tobolek
EU/1/98/092/012	112 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 6,0 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky  
rivastigminum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí  
Úterý  
Středa  
Čtvrtek  
Pátek  
Sobota  
Neděle

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**SKLÁDACÍ KRABIČKA A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 2 mg/ml perorální roztok  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje rivastigminum 2 mg ve formě rivastigmini hydrogenotartras

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Také obsahuje: natrium-benzoát (E211), kyselinu citronovou, citronan sodný, chinolinovou žlut' (E104) a čištěnou vodu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Perorální roztok

50 ml  
120 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP  
Prometax perorální roztok by měl být spotřebován do 1 měsíce po otevření lahvičky.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Chraňte před chladem nebo mrazem.  
Uchovávejte ve vzpřímené pozici.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Prometax

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 2 mg/ml [pouze na krabičce]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem [pouze na krabičce]

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC [pouze na krabičce]  
SN [pouze na krabičce]  
NN [pouze na krabičce]

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 5 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 9 mg, ze které se uvolní 4,6 mg/24 h.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluorpolymerovanou pegoterátovou fólii.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 transdermálních náplastí  
30 transdermálních náplastí

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/019	7 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 transdermální náplast 5 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 9 mg, ze které se uvolní 4,6 mg/24 h.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluoropolymerovanou pegoterátovou fólii.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 transdermálních náplastí. Součást vícečetného balení. Nesmí být prodávány samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/021	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 5 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 9 mg, ze které se uvolní 4,6 mg/24 h.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluorpolymerovanou pegoterátovou fólii.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 60 (2 balení po 30) transdermálních náplastí  
Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) transdermálních náplastí

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/021	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 transdermální náplast v sáčku

**6. JINÉ**

Naneste pouze jednu transdermální náplast denně. Odstraňte předchozí náplast před nanesením JEDNÉ nové transdermální náplasti.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 10 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 18 mg, ze které se uvolní 9,5 mg/24 h.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluorpolymerovanou pegoterátovou fólii.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 transdermálních náplastí  
30 transdermálních náplastí

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/023	7 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 transdermální náplast 10 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 18 mg, ze které se uvolní 9,5 mg/24 h.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluoropolymerovanou pegoterátovou fólii.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 transdermálních náplastí. Součást vícečetného balení. Nesmí být prodávány samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/025	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 10 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 18 mg, ze které se uvolní 9,5 mg/24 h.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluoropolymerovanou pegoterátovou fólii.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 60 (2 balení po 30) transdermálních náplastí  
Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) transdermálních náplastí

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/025	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 transdermální náplast v sáčku

**6. JINÉ**

Naneste pouze jednu transdermální náplast denně. Odstraňte předchozí náplast před nanesením  
JEDNÉ nové transdermální náplasti.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 15 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 27 mg, ze které se uvolní 13,3 mg/24 h.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluorpolymerovanou pegoterátovou fólii.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 transdermálních náplastí  
30 transdermálních náplastí

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/027	7 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 transdermální náplast 15 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 27 mg, ze které se uvolní 13,3 mg/24 h.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluoropolymerovanou pegoterátovou fólii.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 transdermálních náplastí. Součást vícečetného balení. Nesmí být prodávány samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/029	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast 15 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 27 mg, ze které se uvolní 13,3 mg/24 h.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kromě toho obsahuje: vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluorpolymerovanou pegoterátovou fólii.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 60 (2 balení po 30) transdermálních náplastí  
Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) transdermálních náplastí

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Než bude náplast použita, ponechte ji v sáčku.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/98/092/029	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 transdermálních náplastí (sáček: papír/PET/PE/alu/PA)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast  
rivastigminum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Transdermální podání

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 transdermální náplast v sáčku

**6. JINÉ**

Naneste pouze jednu transdermální náplast denně. Odstraňte předchozí náplast před nanesením  
JEDNÉ nové transdermální náplasti.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky**

**Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky**

**Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky**

**Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky**

rivastigminum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Prometax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prometax užívat
3. Jak se přípravek Prometax užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prometax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Prometax a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Prometax je rivastigmin.

Rivastigmin patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí nebo demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou některé nervové buňky v mozku odumírají, což vede k nízkým hladinám neurotransmiteru acetylcholinu (látka, která umožňuje nervovým buňkám komunikovat mezi sebou). Rivastigmin působí tak, že blokuje enzymy, které odbourávají acetylcholin: acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu. Blokováním těchto enzymů Prometax umožňuje zvýšení hladiny acetylcholinu v mozku a tím pomáhá snížit příznaky Alzheimerovy choroby a demence spojené s Parkinsonovou chorobou.

Prometax je užíván k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně závažnou Alzheimerovou demencí, což je progresivní mozkové onemocnění, které postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování. Tobolky a perorální roztok se mohou také užít k léčbě demence u dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prometax užívat**

##### **Neužívejte přípravek Prometax**

- jestliže jste alergický(á) na rivastigmin (léčivou látku přípravku Prometax) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás vyskytla kožní reakce rozšířená i za hranici náplasti, jestliže se jedná o intenzivnější místní reakci (jako jsou puchýřky, zvětšující se kožní zánět, otok) a pokud se to nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Prometax neužívejte.

## **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Prometax se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) srdeční onemocnění, jako je např. nepravidelná nebo pomalá srdeční akce, prodloužení QTc intervalu, prodloužení QTc intervalu u členů rodiny, torsade de pointes nebo máte nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) obtíže při močení.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce ledvin.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce jater.
- jestliže trpíte třesem.
- jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost.
- jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin).

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného, bude možná nutné, aby Vás lékař v průběhu užívání tohoto léku sledoval podrobněji.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Prometax více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

## **Děti a dospívající**

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Prometax u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Prometax**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Prometax by neměl být užíván současně s dalšími léky s podobnými účinky. Přípravek Prometax může vzájemně působit s léky, které mají anticholinergní účinky (léky používané k uvolnění stahů nebo křečí žaludku, léky pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo pro předcházení nevolnosti při cestování).

Prometax by neměl být podáván ve stejné době jako metoklopramid (lék používaný ke zmírnění nebo prevenci pocitu na zvracení a zvracení). Vezmeme-li dva léky dohromady, mohou způsobit problémy jako tuhé končetiny a třes rukou.

Pokud během užívání přípravku Prometax musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte o tom lékaře ještě dříve, než Vám budou podána jakákoli anestetika, protože přípravek Prometax může během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů (myorelaxancia).

Dejte si pozor, pokud užíváte Prometax společně s betablokatory (léky, jako jsou atenolol, používané k léčbě vysokého krevního tlaku, anginy pectoris a dalších srdečních onemocnění). Vezmete-li tyto dva léky dohromady, můžete si způsobit problémy, jako je např. zpomalení srdečního tepu (bradykardie), což vede k omdlávání nebo ztrátě vědomí.

Dejte si pozor, pokud užíváte Prometax společně s jinými léky, které mohou ovlivnit Váš srdeční rytmus nebo elektrický systém Vašeho srdce (prodloužení QT intervalu).

### **Těhotenství, kojení a fertilita**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste těhotná, je třeba posoudit prospěch léčby přípravkem Prometax oproti možným účinkům na Vaše nenarozené dítě. Přípravek Prometax by neměl být používán během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Během užívání přípravku Prometax byste neměla kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Váš lékař Vás bude informovat o tom, zda Vám Vaše onemocnění dovoluje řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Přípravek Prometax může vyvolat závratě a ospalost, a to zvláště na počátku léčby nebo při zvýšení dávky. Pokud pociťujete závratě nebo ospalost, neřidte, neobsluhujte žádné stroje a nevykonávejte žádné úkoly, které vyžadují Vaši pozornost.

## **3. Jak se přípravek Prometax užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Jak se zahajuje léčba**

Váš lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Prometax máte užívat.

- Léčba se obvykle zahajuje nízkou dávkou.
- V závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat, bude Váš lékař dávku pomalu zvyšovat.
- Nejvyšší doporučená dávka je 6,0 mg dvakrát denně.

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat, zda u Vás léčivý přípravek účinkuje. Po dobu užívání tohoto léčivého přípravku bude Váš lékař též sledovat Vaši váhu.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Prometax více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

### **Užívání léčivého přípravku**

- Sdělte svému pečovateli/pečovatelce, že užíváte přípravek Prometax.
- Tento lék je nutné brát denně, aby účinkoval.
- Užívejte přípravek Prometax dvakrát denně (ráno a večer) spolu s jídlem.
- Tobolky se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.
- Tobolky neotevírejte ani nedrťte.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Prometax, než jste měl(a)**

Pokud náhodně užijete více přípravku Prometax, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařské ošetření. U některých osob, které náhodně užily větší množství přípravku Prometax, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Může se také objevit snížení frekvence srdečního rytmu a mdloby.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Prometax**

Jestliže jste zjistil(a), že jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Prometax, počkejte a užijte až další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek Prometax nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou vymizí, až si Vaše tělo na přípravek zvykne.

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

- Závrať
- Nechutenství
- Žaludeční potíže jako nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, průjem

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Úzkost
- Pocení
- Bolest hlavy
- Pálení žáhy
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest žaludku
- Neklid
- Slabost, únava
- Celkový pocit indispozice
- Třes nebo pocity zmatenosti
- Snížená chuť k jídlu
- Noční můry

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Deprese
- Poruchy spánku
- Mdloby nebo náhodné pády
- Změny jaterních funkcí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Bolest na hrudi
- Vyrážka, svědění
- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Žaludeční a dvanáctníkové vředy

**Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí)

- Vysoký krevní tlak
- Infekce močových cest
- Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
- Potíže se srdečním rytmem, jako zrychlení nebo zpomalení
- Krvácení do trávicí soustavy – projevuje se krví ve stolici nebo při zvracení
- Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností a zvracením
- Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Silné zvracení, které může vést k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)
- Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
- Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
- Agresivita, pocity neklidu
- Nepravidelný tlukot srdce

### **Pacienti trpící demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí**

U těchto pacientů se některé nežádoucí účinky vyskytují ve větší míře. Vyskytují se u nich také některé další nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

- Třes
- Mdloby
- Náhodné pády

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Úzkost
- Pocity neklidu
- Pomalý a rychlý tlukot srdce
- Poruchy spánku
- Nadměrné slinění a pocit dehydratace
- Abnormálně pomalé nebo nekontrolovatelné pohyby
- Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů a svalová slabost

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Nepravidelný srdeční rytmus a špatná kontrola pohybu

**Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při používání Prometax transdermální náplasti a které se mohou též vyskytnout při užívání tvrdých tobolek:**

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Horečka
- Silná zmatenost
- Inkontinence moči (neschopnost udržet moč)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Hyperaktivita (zvýšená úroveň činnosti, neklid)

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Místní alergické reakce v místě aplikace náplasti, jako puchýře nebo zánět kůže

Pokud se u Vás kterýkoli z popsaných příznaků objeví, obraťte se na svého lékaře, protože je možné, že budete potřebovat lékařskou pomoc.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.



## 5. Jak přípravek Prometax uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce jako „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Prometax obsahuje

- Léčivou látkou je rivastigmin hydrochlorid.
- Pomocnými látkami jsou hypromelosa, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, želatina, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171) a šelak.

Jedna tobolka Prometax 1,5 mg obsahuje rivastigminum 1,5 mg.

Jedna tobolka Prometax 3,0 mg obsahuje rivastigminum 3,0 mg.

Jedna tobolka Prometax 4,5 mg obsahuje rivastigminum 4,5 mg.

Jedna tobolka Prometax 6,0 mg obsahuje rivastigminum 6,0 mg.

### Jak přípravek Prometax vypadá a co obsahuje toto balení

- Prometax 1,5 mg tvrdé tobolky, které obsahují téměř bílý až nažloutlý prášek, mají žluté víčko a tělo, s červeným potiskem „ENA 713 1,5 mg ” na těle tobolky.
- Prometax 3,0 mg tvrdé tobolky, které obsahují téměř bílý až nažloutlý prášek, mají oranžové víčko a tělo, s červeným potiskem „ENA 713 3 mg“ na těle tobolky.
- Prometax 4,5 mg tvrdé tobolky, které obsahují téměř bílý až nažloutlý prášek, mají červené víčko a tělo, s bílým potiskem „ENA 713 4,5 mg“ na těle tobolky.
- Prometax 6,0 mg tvrdé tobolky, které obsahují téměř bílý až nažloutlý prášek, mají červené víčko a oranžové tělo, s červeným potiskem „ENA 713 6 mg“ na těle tobolky.

Jsou baleny do blistrů, které jsou k dispozici ve třech různých velikostech balení (28, 56 a 112 tobolek). Všechna balení ale nemusí být dostupná na trhu ve Vaší zemi.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Novartis Pharmaceutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španělsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Prometax 2 mg/ml perorální roztok** rivastigminum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Prometax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prometax užívat
3. Jak se přípravek Prometax užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prometax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Prometax a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Prometax je rivastigmin.

Rivastigmin patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí nebo demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou některé nervové buňky v mozku odumírají, což vede k nízkým hladinám neurotransmiteru acetylcholinu (látka, která umožňuje nervovým buňkám komunikovat mezi sebou). Rivastigmin působí tak, že blokuje enzymy, které odbourávají acetylcholin: acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu. Blokováním těchto enzymů Prometax umožňuje zvýšení hladiny acetylcholinu v mozku a tím pomáhá snížit příznaky Alzheimerovy choroby a demence spojené s Parkinsonovou chorobou.

Prometax je užíván k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně závažnou Alzheimerovou demencí, což je progresivní mozkové onemocnění, které postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování. Tobolky a perorální roztok se mohou také užít k léčbě demence u dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prometax užívat**

##### **Neužívejte přípravek Prometax**

- jestliže jste alergický(á) na rivastigmin (léčivou látku přípravku Prometax) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás vyskytla kožní reakce rozšířená i za hranici náplasti, jestliže se jedná o intenzivnější místní reakci (jako jsou puchýřky, zvětšující se kožní zánět, otok) a pokud se to nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Prometax neužívejte.

## **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Prometax se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) srdeční onemocnění, jako je např. nepravidelná nebo pomalá srdeční akce, prodloužení QTc intervalu, prodloužení QTc intervalu u členů rodiny, torsade de pointes nebo máte nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) obtíže při močení.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce ledvin.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce jater.
- jestliže trpíte třesem.
- jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost.
- jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin).

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného, bude možná nutné, aby Vás lékař v průběhu užívání tohoto léku sledoval podrobněji.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Prometax více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

## **Děti a dospívající**

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Prometax u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Prometax**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Prometax by neměl být užíván současně s dalšími léky s podobnými účinky. Přípravek Prometax může vzájemně působit s léky, které mají anticholinergní účinky (léky používané k uvolnění stahů nebo křečí žaludku, léky pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo pro předcházení nevolnosti při cestování).

Prometax by neměl být podáván ve stejné době jako metoklopramid (lék používaný ke zmírnění nebo prevenci pocitu na zvracení a zvracení). Vezmeme-li dva léky dohromady, mohou způsobit problémy jako tuhé končetiny a třes rukou.

Pokud během užívání přípravku Prometax musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte o tom lékaře ještě dříve, než Vám budou podána jakákoli anestetika, protože přípravek Prometax může během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů (myorelaxancia).

Dejte si pozor, pokud užíváte Prometax společně s betablokatory (léky, jako jsou atenolol, používané k léčbě vysokého krevního tlaku, anginy pectoris a dalších srdečních onemocnění). Vezmete-li tyto dva léky dohromady, můžete si způsobit problémy, jako je např. zpomalení srdečního tepu (bradykardie), což vede k omdlávání nebo ztrátě vědomí.

Dejte si pozor, pokud užíváte Prometax společně s jinými léky, které mohou ovlivnit Váš srdeční rytmus nebo elektrický systém Vašeho srdce (prodloužení QT intervalu).

## **Těhotenství, kojení a fertilita**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste těhotná, je třeba posoudit prospěch léčby přípravkem Prometax oproti možným účinkům na Vaše nenarozené dítě. Přípravek Prometax by neměl být používán během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Během užívání přípravku Prometax byste neměla kojít.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Váš lékař Vás bude informovat o tom, zda Vám Vaše onemocnění dovoluje řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Přípravek Prometax může vyvolat závratě a ospalost, a to zvláště na počátku léčby nebo při zvýšení dávky. Pokud pocítíte závratě nebo ospalost, neřidte, neobsluhujte žádné stroje a nevykonávejte žádné úkoly, které vyžadují Vaši pozornost.

### **Přípravek Prometax obsahuje benzoan sodný (E211) a sodík**

Jednou z neúčinných pomocných látek perorálního roztoku přípravku Prometax je benzoan sodný (E211). Kyselina benzoová mírně dráždí kůži, oči a sliznice. Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg benzoanu sodného (E211) v každých 3 ml perorálního roztoku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Prometax užívá**

Vždy užívejte tento přípravek Prometax přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Jak se zahajuje léčba**

Váš lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Prometax máte užívat.

- Léčba se obvykle zahajuje nízkou dávkou.
- V závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat, bude Váš lékař dávku pomalu zvyšovat.
- Nejvyšší doporučená dávka je 6,0 mg dvakrát denně.

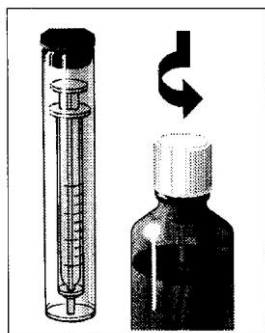
Váš lékař bude pravidelně kontrolovat, zda u Vás léčivý přípravek účinkuje. Po dobu užívání tohoto léčivého přípravku bude Váš lékař též sledovat Vaši váhu.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Prometax více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

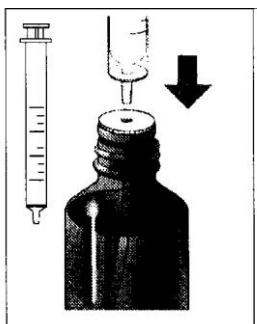
### **Užívání léčivého přípravku**

- Sdělte svému pečovateli/pečovatelce, že užíváte přípravek Prometax.
- Tento lék je nutné brát denně, aby účinkoval.
- Užívejte přípravek Prometax dvakrát denně (ráno a večer) spolu s jídlem.

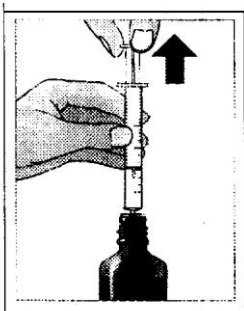
### **Jak užívat léčivý přípravek**



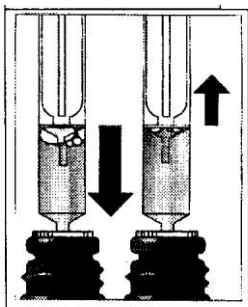
1. Příprava lahvičky a stříkačky
  - Vyjměte přiloženou ústní dávkovací stříkačku z ochranného krytu.
  - Zatlačte dolů a otočte dětským bezpečnostním uzávěrem a otevřete lahvičku.



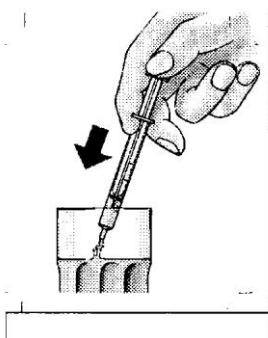
2. Nasazení stříkačky na lahvičku
- Ponořte ústí stříkačky do otvoru v bílé zátce.



3. Plnění stříkačky
- Táhněte pístem nahoru, dokud nedosáhne na příslušnou značku označující předepsanou dávku.



4. Odstranění bublin
- Několikrát píst stlačte a opět nasajte, abyste odstranili velké vzduchové bubliny.
  - Přítomnost několika malých bublin není významná a na dávku nemá žádný vliv.
  - Zkontrolujte, zda je dávka stále správná.
  - Poté vyjměte stříkačku z lahvičky.



5. Užívání léku
- Polkněte lék přímo ze stříkačky.
  - Můžete lék také smíchat s vodou v malé skleničce. Zamíchejte a vypijte celý obsah.



6. Po použití stříkačky
- Otřete stříkačku zvnějšku čistým ubrouskem.
  - Poté uložte stříkačku zpět do ochranného krytu.
  - Uzavřete lahvičku opět dětským bezpečnostním uzávěrem.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Prometax, než jste měl(a)**

Pokud náhodně užijete více přípravku Prometax, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařské ošetření. U některých osob, které náhodně užily větší množství přípravku Prometax, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Může se také objevit snížení frekvence srdečního rytmu a mdloby.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Prometax**

Jestliže jste zjistil(a), že jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Prometax, počkejte a užijte až další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek Prometax nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou vymizí, až si Vaše tělo na přípravek zvykne.

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

- Závrať
- Nechutenství
- Žaludeční potíže jako nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, průjem

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Úzkost
- Pocení
- Bolest hlavy
- Pálení žáhy
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest žaludku
- Neklid
- Slabost, únava
- Celkový pocit indispozice
- Třes nebo pocity zmatenosti
- Snížená chuť k jídlu
- Noční můry

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Deprese
- Poruchy spánku
- Mdloby nebo náhodné pády
- Změny jaterních funkcí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Bolest na hrudi
- Vyrážka, svědění
- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Žaludeční a dvanáctníkové vředy



**Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí)

- Vysoký krevní tlak
- Infekce močových cest
- Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
- Potíže se srdečním rytmem, jako zrychlení nebo zpomalení
- Krvácení do trávicí soustavy – projevuje se krví ve stolici nebo při zvracení
- Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností a zvracením
- Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Silné zvracení, které může vést k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)
- Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
- Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
- Agresivita, pocity neklidu
- Nepravidelný tlukot srdce

**Pacienti trpící demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí**

U těchto pacientů se některé nežádoucí účinky vyskytují ve větší míře. Vyskytují se u nich také některé další nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

- Třes
- Mdloby
- Náhodné pády

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Úzkost
- Pocity neklidu
- Pomalý a rychlý tlukot srdce
- Poruchy spánku
- Nadměrné slinění a pocit dehydratace
- Abnormálně pomalé nebo nekontrolovatelné pohyby
- Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů a svalová slabost

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Nepravidelný srdeční rytmus a špatná kontrola pohybu

**Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při používání Prometax transdermální náplasti a které se mohou též vyskytnout při užívání perorálního roztoku:****Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Horečka
- Silná zmatenost
- Inkontinence moči (neschopnost udržet moč)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Hyperaktivita (zvýšená úroveň činnosti, neklid)

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Místní alergické reakce v místě aplikace náplasti, jako puchýře nebo zánět kůže

Pokud se u Vás kterýkoli z popsaných příznaků objeví, obraťte se na svého lékaře, protože je možné, že budete potřebovat lékařskou pomoc.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Prometax uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce jako „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C. Chraňte před chladem nebo mrazem.
- Uchovávejte ve vzpřímené pozici.
- Prometax perorální roztok by měl být spotřebován do 1 měsíce po otevření lahvičky.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Prometax obsahuje**

- Léčivou látkou je rivastigmini hydrogenotartras. Jeden ml obsahuje rivastigmini hydrogenotartras odpovídající báze rivastigminum 2,0 mg.
- Pomocnými látkami jsou natrium-benzoát (E 211), kyselina citronová, citronan sodný, chinolinová žlutá (E 104) a čištěná voda.

### **Jak přípravek Prometax vypadá a co obsahuje toto balení**

Prometax perorální roztok je dodáván jako 50 ml nebo 120 ml čirého, žlutého roztoku (2,0 mg/ml base) v hnědých skleněných lahvičkách s dětským bezpečnostním víčkem, se zanořenou trubičkou a s vyrovnávací zátkou. K perorálnímu roztoku je přibalena perorální dávkovací stříkačka, která je v pouzdru z umělé hmoty.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Prometax 4,6 mg/24 h transdermální náplast**  
**Prometax 9,5 mg/24 h transdermální náplast**  
**Prometax 13,3 mg/24 h transdermální náplast**  
rivastigminum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Prometax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prometax užívat
3. Jak se přípravek Prometax užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prometax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Prometax a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Prometax je rivastigmin.

Rivastigmin patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí některé nervové buňky v mozku odumírají, což vede k nízkým hladinám neurotransmiteru acetylcholinu (látka, která umožňuje nervovým buňkám komunikovat mezi sebou). Rivastigmin působí tak, že blokuje enzymy, které odbourávají acetylcholin: acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu. Blokováním těchto enzymů Prometax umožňuje zvýšení hladiny acetylcholinu v mozku a tím pomáhá snížit příznaky Alzheimerovy choroby.

Prometax je užíván k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně závažnou Alzheimerovou demencí, což je progresivní mozkové onemocnění, které postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prometax užívat**

##### **Nepoužívejte přípravek Prometax**

- jestliže jste alergický(á) na rivastigmin (léčivou látku v náplastech přípravku Prometax) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku Prometax (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) alergickou reakci na podobný druh léčiva (deriváty karbamátu).
- jestliže se u Vás vyskytla kožní reakce rozšířená i za hranici náplasti, jestliže se jedná o intenzivnější místní reakci (jako jsou puchýřky, zvětšující se kožní zánět, otok) a pokud se to nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti.

Pokud se u Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Prometax, transdermální náplasti si neaplikujte.

## **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Prometax se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) srdeční onemocnění, jako je např. nepravidelná nebo pomalá srdeční akce, prodloužení QTc intervalu, prodloužení QTc intervalu u členů rodiny, torsade de pointes nebo máte nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) obtíže při močení.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest.
- jestliže trpíte třesem.
- jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost.
- jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin).
- jestliže máte poruchu funkce ledvin.

Pokud se Vás cokoli z toho týká, Váš lékař Vás musí v průběhu Vaší léčby pozorně kontrolovat.

Pokud si více jak tři dny nenalepíte náplast, neaplikujte další náplast dříve, než se poradíte s Vaším lékařem.

## **Děti a dospívající**

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Prometax u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Prometax**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat,.

Může dojít k vzájemnému působení přípravku Prometax a anticholinergních léků, z nichž některé jsou léky, které se užívají na zmírnění žaludečních křečí nebo spasmů (např. dicyklomin), k léčbě Parkinsonovy choroby (např. amantidin) nebo k prevenci nevolnosti při cestování (např. difenylhydramin, skopolamin nebo meklizin).

Prometax transdermální náplast by neměla být podávána ve stejné době jako metoklopramid (lék používaný ke zmírnění nebo prevenci pocitu na zvracení a zvracení). Vezmeme-li dva léky dohromady, mohou způsobit problémy jako tuhé končetiny a třes rukou.

Pokud během používání přípravku Prometax, transdermální náplasti musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte lékaře o tom, že je používáte, protože mohou během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů.

Dejte si pozor, pokud užíváte Prometax transdermální náplast společně s betablokátory (léky, jako jsou atenolol, používané k léčbě vysokého krevního tlaku, anginy pectoris a dalších srdečních onemocnění). Vezmete-li tyto dva léky dohromady, můžete si způsobit problémy, jako je např. zpomalení srdečního tepu (bradykardie), což vede k omdlávání nebo ztrátě vědomí.

Dejte si pozor, pokud užíváte Prometax společně s jinými léky, které mohou ovlivnit Váš srdeční rytmus nebo elektrický systém Vašeho srdce (prodloužení QT intervalu).

### **Těhotenství, kojení a fertilita**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste těhotná, je třeba posoudit prospěch léčby přípravkem Prometax oproti možným účinkům na Vaše nenarozené dítě. Přípravek Prometax by neměl být používán během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Během léčby přípravkem Prometax, transdermální náplasti byste neměla kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Váš lékař Vám řekne, zdali s Vaším onemocněním můžete bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Prometax, transdermální náplasti může způsobit mdloby nebo těžkou zmatenost. Pokud se cítíte na omdlení nebo jste dezorientovaný(á), neříd'te dopravní prostředek, ani neobsluhujte stroje nebo nevykonávejte jiné činnosti vyžadující Vaši pozornost.

### **3. Jak se přípravek Prometax užívá**

Vždy používejte přípravek Prometax, transdermální náplasti přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

#### **DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ:**

- **Odstraňte předchozí náplast před nanesením JEDNÉ nové náplasti.**
- **Naneste pouze jednu náplast denně.**
- **Náplast nestříhejte na kusy.**
- **Náplast silně přitlačte na kůži po dobu nejméně 30 sekund pomocí dlaně ruky.**

#### **Jak se zahajuje léčba**

Váš lékař Vám řekne, která Prometax transdermální náplast je pro Vás nejvhodnější.

- Léčba se obvykle zahajuje náplastí Prometax 4,6 mg/24 h.
  - Obvyklá doporučená denní dávka je Prometax 9,5 mg/24 h. Pokud je dobře snášena, může Vás ošetřující lékař dávku zvýšit na Prometax 13,3 mg/24 h.
  - Nalepte si vždy jen jednu náplast Prometax, kterou po 24 hodinách nahrad'te novou náplastí.
- V průběhu léčby Vám Váš lékař může upravit dávkování tak, aby vyhovovalo Vaším individuálním potřebám.

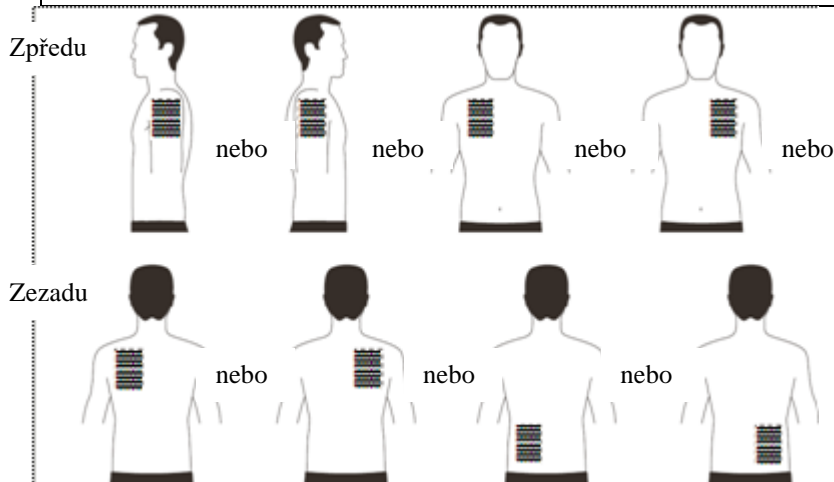
Pokud si více jak 3 dny náplast nenalepíte, neaplikujte další náplast předtím, než to oznámíte svému lékaři. Pokud léčba není přerušena na více než tři dny, může být léčba transdermálními náplastmi obnovena ve stejné dávce. V opačném případě Váš lékař začne léčbu znovu přípravkem Prometax 4,6 mg/24 h.

Přípravek Prometax může být užíván spolu s jídlem, pitím i alkoholem.

### Na jaké místo Váš přípravek Prometax, transdermální náplasti aplikovat

- Před nalepením náplasti se ujistěte, že kůže je čistá, suchá a bez chlupů, není zapudrovaná, je zbavená oleje, pleťového mléka nebo krému, což by mohlo bránit tomu, aby se náplast správně přilepila na kůži, není poraněná, je bez vyrážky a/nebo podráždění.
- **Před nalepením nové náplasti opatrně sejměte jakoukoli stávající náplast.** Více náplastí na těle by Vás mohlo vystavit nadměrnému množství léku, což by případně mohlo být nebezpečné.
- Aplikujte **JEDNU** náplast denně **POUZE na JEDNO** z následujících míst ukázaných na obrázku:
  - horní část levé paže **nebo** horní část pravé paže
  - horní část hrudníku vlevo **nebo** horní část hrudníku vpravo (**nelepte na prsa**)
  - horní část zad vlevo **nebo** horní část zad vpravo
  - spodní část zad vlevo **nebo** spodní část zad vpravo

**Každých 24 hodin vyměňte předchozí náplast za JEDNU novou náplast POUZE na JEDNO z následujících míst.**



Při výměně náplasti musíte nejprve odstranit náplast z předchozího dne a poté aplikujte novou náplast pokaždé na jiné místo na kůži (např. jeden den na pravou stranu těla, pak druhý den na levou stranu, nebo jeden den na horní část těla, a potom druhý den na spodní část). Nelepte novou náplast podruhé na stejné místo na kůži v průběhu 14 dnů.

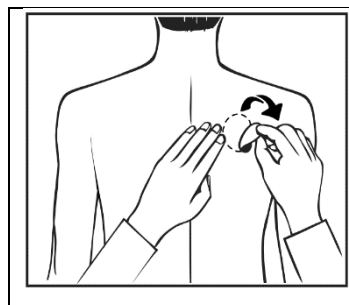


### **Jak přípravek Prometax, transdermální náplast aplikovat**

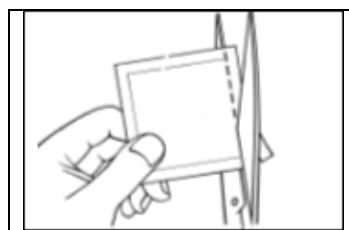
Náplasti přípravku Prometax jsou tenké, neprůhledné náplasti z umělé hmoty, které se lepí na kůži. Každá náplast je zatavená v sáčku, který ji chrání do té doby, než jste připraven/a ji nalepit. Neotvírejte sáček ani nevyjímáte náplast dříve než těsně před nalepením.

Opatrně odstraňte stávající náplast než nanese jednu novou náplast.

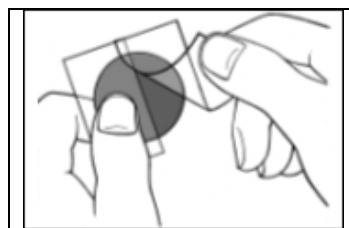
Pro pacienty začínající léčbu poprvé nebo pro pacienty začínající znovu léčbu náplastmi Prometax po léčebné pauze, začněte prosím až s následujícím obrázkem.



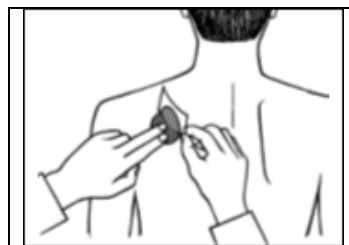
- Každá náplast je zatavená v ochranném sáčku. Měl(a) byste otevřít sáček pouze tehdy, pokud jste připraven(a) náplast nalepit. Nůžkami ustříhnete sáček v naznačeném místě podél tečkované linie a náplast vyjmete ze sáčku.



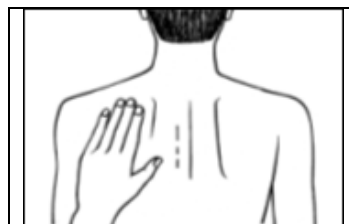
- Ochranná vrstva kryje lepicí stranu náplasti. Odstraňte jednu stranu ochranné vrstvy, ale prsty se lepicí strany náplasti nedotýkejte.



- Přiložte lepicí stranu náplasti na horní nebo spodní část zad, horní část paže nebo hrudník, a pak odstraňte druhou část ochranné vrstvy.



- Potom rukou silně přitlačte náplast na kůži po dobu nejméně 30 sekund pomocí dlaně ruky, aby přilnula pevně i na okrajích.



Pokud Vám to pomůže, zapište si na náplast den její aplikace (například tenkým kuličkovým perem).

Náplast má být nalepena nepřetržitě až do doby, kdy ji nahradíte novou náplastí. Když si aplikujete novou náplast, můžete vyzkoušet různá místa na těle, která jsou Vám nejpohodlnější a kde se nebude oblečení otírat o náplast.

### **Jak Váš přípravek Prometax, transdermální náplasti odstranit**

Jemně zatáhněte za okraj náplasti a pomalu ji odstraňte z kůže. V případě, že Vám na kůži zbude zbytek lepidla, opatrně namočte místo teplou vodou a jemným mýdlem nebo dětským olejem lepidlo odstraňte. Alkohol nebo jiná rozpouštědla (odlakovač na nehty nebo další rozpouštědla) nepoužívejte.

Po odstranění náplasti byste si měl(a) umýt ruce mýdlem a vodou. V případě kontaktu s očima nebo pokud jsou oči zarudlé po manipulaci s náplastí, okamžitě důkladně vypláchněte oči vodou a v případě, že příznaky nezmizí, vyhledejte lékařskou pomoc.

### **Můžete mít nalepený přípravek Prometax, transdermální náplasti při koupání, plavání nebo opalování?**

- Koupání, plavání nebo sprchování nemá vliv na nalepenou náplast. Nicméně se ujistěte, že se náplast během těchto činností neuvolnila.
- Nevystavujte náplast žádným vnějším zdrojům tepla (např. nadměrnému slunečnímu záření, v sauně, solariu) po delší dobu.

### **Co dělat, když se náplast odlepi**

Jestliže se náplast odlepi, nalepte si novou náplast na zbytek dne, a potom ji odstraňte ve stejné době jako obvykle.

### **Kdy a jak dlouho aplikovat Váš přípravek Prometax, transdermální náplasti**

- Aby byla léčba prospěšná, musíte si lepit náplasti každý den, pokud možno ve stejnou dobu.
- Nalepte si vždy jen jednu náplast Prometax, kterou po 24 hodinách nahradíte novou náplastí.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Prometax, než jste měl(a)**

Jestliže si omylem nalepíte víc než jednu náplast, odstraňte všechny náplasti z kůže a svého lékaře informujte o tom, co se stalo. Můžete potřebovat lékařskou pomoc. U některých lidí, kteří si nalepili více náplastí přípravku Prometax, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), měli průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Také se může objevit pomalý tlukot srdce a mdloby.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Prometax**

Jakmile zjistíte, že jste si zapomněl(a) náplast nalepit, ihned to udělejte. Další náplast si aplikujte v obvyklém čase dalšího dne. Nenalepujte si dvě náplasti, abyste nahradil(a) tu, na kterou jste zapomněl(a).

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Prometax**

Jestliže jste přestal(a) používat náplast, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Prometax, transdermální náplasti, nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení používání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou vymizí, až si Vaše tělo na přípravek zvykne.

**Odstraňte náplast a ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které mohou být vážnější:**

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Ztráta chuti k jídlu
- Závrať
- Pocity rozrušení nebo ospalosti
- Inkontinence moči (neschopnost udržet moč)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Potíže se srdečním rytmem, jako pomalý tlukot srdce
- Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
- Žaludeční vředy
- Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
- Hyperaktivita (zvýšená úroveň činnosti, neklid)
- Agresivita

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Pády

**Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí)

- Ztuhlé ruce nebo nohy
- Třes rukou

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Místní alergické reakce v místě aplikace náplasti, jako puchýře nebo zanícená kůže
- Zhoršení Parkinsonovy choroby – jako třes, ztuhlost, šourání se
- Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností (pocit na zvracení) a zvracením
- Zrychlený nebo nepravidelný tep
- Vysoký krevní tlak
- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
- Změny jaterních funkcí
- Pocity neklidu
- Noční můry

Odstraňte náplast a ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli ze jmenovaných nežádoucích účinků.

## **Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při užívání přípravku Prometax tobolky nebo perorální roztok, a které by se mohly taktéž vyskytnout při užívání náplasti:**

### **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Nadměrné slinění
- Nechutenství
- Pocity neklidu
- Celkový pocit indispozice
- Třes nebo pocity zmatenosti
- Zvýšené pocení

### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Nepravidelná srdeční činnost (např. zrychlený tep)
- Poruchy spánku
- Náhodné pády

### **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
- Dvanáctníkové vředy
- Bolest na hrudi – může být způsobená sevřením srdce

### **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí)

- Vysoký krevní tlak
- Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností (pocit na zvracení) a zvracením
- Krvácení do trávicí soustavy – projevuje se krví ve stolici nebo při zvracení
- Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
- U některých pacientů trpících prudkým zvracením došlo k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Prometax uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a sáčku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Až do použití ponechte transdermální náplast v sáčku.
- Nepoužívejte náplast, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace.
- Po odstranění náplasti ji přeložte napůl lepivými stranami k sobě a stiskněte. Vraťte použitou náplast zpět do původního obalu a zlikvidujte tak, aby nepřišla do ruky dětem. Nedotýkejte se prsty očí, umyjte si ruce mýdlem a vodou poté, co náplast odstraníte. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Prometax obsahuje

- Léčivou látkou je rivastigminum.
  - Prometax 4,6 mg/24 h, transdermální náplasti: Z jedné náplasti se během 24 hodin uvolňuje 4,6 mg rivastigminu. Jedna náplast o velikosti 5 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 9 mg.
  - Prometax 9,5 mg/24 h, transdermální náplasti: Z jedné náplasti se během 24 hodin uvolňuje 9,5 mg rivastigminu. Jedna náplast o velikosti 10 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 18 mg.
  - Prometax 13,3 mg/24 h, transdermální náplasti: Z jedné náplasti se během 24 hodin uvolňuje 13,3 mg rivastigminu. Jedna náplast o velikosti 15 cm<sup>2</sup> obsahuje rivastigminum 27 mg.
- Pomocnými látkami jsou vápenatý lak pegoterátu, tokoferol alfa, kopolymer methyl- a butylmethakrylátu, akrylátový kopolymer, silikonový olej, dimetikon, fluorpolymerovaná pegoterátová fólie.

### Jak přípravek Prometax vypadá a co obsahuje toto balení

Transdermální náplast je tenká náplast, skládající se ze tří vrstev. Vnější strana náplasti je béžová a označená následovně:

- „Prometax“, „4.6 mg/24 h“ a „AMCX“;
- „Prometax“, „9.5 mg/24 h“ a „BHDI“;
- „Prometax“, „13.3 mg/24 h“ a „CNFU“.

Jedna transdermální náplast je jednotlivě zatavená v sáčku. Náplasti jsou dostupné v balení, které obsahuje 7 nebo 30 sáčků, a ve vícečetném balení, které obsahuje 60 nebo 90 sáčků. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698020

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.