

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 1,5 mg tvrde kapsule
Prometax 3,0 mg tvrde kapsule
Prometax 4,5 mg tvrde kapsule
Prometax 6,0 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Prometax 1,5 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 1,5 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

Prometax 3,0 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 3,0 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

Prometax 4,5 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 4,5 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

Prometax 6,0 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 6,0 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule

Prometax 1,5 mg tvrde kapsule

Bjelkasti do blago žuti prašak u kapsuli sa žutom kapicom i žutim tijelom, s crvenom oznakom „ENA 713 1,5 mg“ na tijelu kapsule.

Prometax 3,0 mg tvrde kapsule

Bjelkasti do blago žuti prašak u kapsuli s narančastom kapicom i narančastim tijelom, s crvenom oznakom „ENA 713 3 mg“ na tijelu kapsule.

Prometax 4,5 mg tvrde kapsule

Bjelkasti do blago žuti prašak u kapsuli s crvenom kapicom i crvenim tijelom, s bijelom oznakom „ENA 713 4,5 mg“ na tijelu kapsule.

Prometax 6,0 mg tvrde kapsule

Bjelkasti do blago žuti prašak u kapsuli s crvenom kapicom i narančastim tijelom, s crvenom oznakom „ENA 713 6 mg“ na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije ili demencije povezane s Parkinsonovom bolešću. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjernicama. Liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito nadzirati uzima li bolesnik lijek.

Doziranje

Rivastigmin treba primjenjivati dva puta dnevno, uz jutarnji i večernji obrok. Kapsule treba cijele progutati.

Početna doza

1,5 mg dva puta na dan.

Titriranje doze

Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza nakon najmanje dva tjedna liječenja dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg dva puta dnevno. Daljnja se povećanja na dozu od 4,5 mg, a zatim na 6 mg dva puta dnevno, trebaju također zasnivati na dobroj podnošljivosti trenutne doze, a mogu se razmatrati nakon najmanje dva tjedna liječenja tom dozom.

Ako se u bolesnika s demencijom koja je povezana s Parkinsonovom bolešću tijekom liječenja uoče nuspojave (npr. mučnina, povraćanje, abdominalna bol ili gubitak teka), smanjenje tjelesne težine ili pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma (npr. tremora), oni se mogu izbjeći izostavljanjem jedne ili više doza. Ako nuspojave i dalje traju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je bolesnik dobro podnosio ili se liječenje može prekinuti.

Doza održavanja

Djelotvorna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; da bi se postigla maksimalna korist od liječenja, bolesnike treba održavati na najvišoj dozi koju dobro podnose. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta dnevno.

Liječenje dozom održavanja može se nastaviti tako dugo dok za bolesnika postoji korist od liječenja. Zbog toga je potrebno redovito provjeravati kliničku korist primjene rivastigmina, osobito u bolesnika koji se liječe dozama manjim od 3 mg dva puta dnevno. Ako nakon 3 mjeseca liječenja bolesnika dozom održavanja ne dođe do povoljne promjene u brzini smanjivanja simptoma demencije u bolesnika, liječenje treba prekinuti. Na prekid liječenja treba također pomišljati kad više nije prisutan dokaz terapijskog učinka.

Individualni odgovor na rivastigmin ne može se predvidjeti. No, veći terapijski učinak uočen je u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i umjerenom demencijom. Slično tome, zapažen je veći učinak u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i vidnim halucinacijama (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak nije proučavan u placebo kontroliranim ispitivanjima duljim od 6 mjeseci.

Ponovni početak liječenja

Ako se liječenje prekine na više od tri dana, treba ga ponovno početi u dozi od 1,5 mg dva puta dnevno. Dozu treba nakon toga titrirati kao što je gore opisano.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doze. Međutim, u ovih populacija bolesnika, zbog veće izloženosti, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti, jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre mogu razviti više nuspojava ovisnih o dozi. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre, međutim, Prometax kapsule mogu se primjenjivati u ovoj bolesničkoj populaciji pod uvjetom da se provodi pažljivo praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Prometaxa u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar rivastigmin, druge derivate karbamata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju pri većim dozama. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost nuspojava (npr. povraćanja).

Reakcije na mjestu primjene obično su blagog ili umjerenog intenziteta i mogu se pojaviti kod primjene rivastigminskog flastera. Ove reakcije nisu same po sebi indikacija senzibilizacije. Međutim, primjena rivastigminskog flastera može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Na alergijski kontaktni dermatitis treba posumnjati ako se reakcije na mjestu primjene prošire izvan opsega flastera, ako postoji dokaz intenzivnije lokalne reakcije (npr. povećanje eritema, edema, papula, vezikula) te ako se simptomi ne povuku značajno unutar 48 sati nakon skidanja flastera. U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici u kojih se razviju reakcije na mjestu primjene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis na rivastigminski flaster, te koje još treba liječiti rivastigminom, treba samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnog testa na alergiju te pod strogim liječničkim nadzorom. Neki bolesnici, senzibilizirani na rivastigmin izlaganjem rivastigminskom flasteru, možda neće moći uzimati rivastigmin u bilo kojem obliku.

Postojala su rijetka iskustva s alergijskim dermatitisom (diseminiranim) u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene rivastigmina, bez obzira na put primjene (peroralno, transdermalno). U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

O tome bolesnici i njegovatelji trebaju dobiti odgovarajuće upute.

Titriranje doze: Nuspojave (npr. hipertenzija i halucinacije u bolesnika s Alzheimerovom demencijom te pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma, osobito tremora, u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću) zapažene su ubrzo nakon povećanja doze. One mogu reagirati na smanjenje doze. U ostalim je slučajevima prekinuta primjena Prometaxa (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva, ovisni su o dozi, te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućina te smanjenjem doze ili prekidom

liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Moguć je gubitak tjelesne težine u bolesnika s Alzheimerovom bolešću. Primjena inhibitora kolinesteraze, uključujući rivastigmin, bila je u tih bolesnika povezana s gubitkom tjelesne težine. Tijekom liječenja potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

U slučaju teškog povraćanja povezanog s liječenjem rivastigminom, nužno je prikladno podesiti dozu kao što se preporučuje u dijelu 4.2. Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su se takvi događaji javljali osobito nakon povećavanja doze ili visokih doza rivastigmina.

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu može se javiti u bolesnika liječenih određenim inhibitorima kolinesteraze, uključujući rivastigmin. Rivastigmin može uzrokovati bradikardiju koja predstavlja rizični čimbenik za pojavu *torsades de pointes*, pretežito u bolesnika s rizičnim čimbenicima. Savjetuje se oprez u bolesnika s već postojećim ili produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili s visokim rizikom od razvoja *torsades de pointes*, primjerice, bolesnici s nekompenziranim zatajenjem srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju ili bolesnici koji istodobno koriste lijekove za koje je poznato da induciraju produženje QT-intervalu i/ili *torsades de pointes*. Kliničko praćenje (EKG) također može biti potrebno (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Mora se paziti kada se rivastigmin primjenjuje u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8).

Rivastigmin može uzrokovati povećanu sekreciju želučane kiseline. Treba pažljivo postupati pri liječenju bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja.

Inhibitore kolinesteraze treba pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kolinomimetici mogu inducirati ili pogoršati urinarnu opstrukciju i napadaje. Pri liječenju bolesnika koji su predisponirani za takve bolesti, preporučuje se oprez.

Nije istražena primjena rivastigmina u bolesnika s teškom demencijom Alzheimerove bolesti ili onom povezanom s Parkinsonovom bolešću, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama poremećaja pamćenja (npr. smanjenje kognitivne sposobnosti povezano s dobi) te se stoga ne preporučuje primjena u ovoj populaciji bolesnika.

Poput drugih kolinomimetika, rivastigmin može pogoršati ili inducirati ekstrapiramidne simptome. Pogoršanje (uključujući bradikineziju, diskineziju, neuobičajeni hod) i povećana incidencija ili težina tremora zapaženi su u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.8). U nekim su slučajevima ti događaji doveli do prekida liječenja rivastigminom (npr. prekidi liječenja zbog tremora u 1,7% bolesnika na rivastigminu naspram 0% na placebo). Za te se nuspojave preporučuje kliničko praćenje.

Posebne populacije

U bolesnika s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre može se razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Moraju se strogo pratiti preporuke za titraciju u skladu s individualnom podnošljivošću. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre nisu proučavani. Međutim, Prometax se može koristiti u ovoj populaciji bolesnika te je nužno pažljivo praćenje.

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava, pa je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolinetskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ukoliko je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje i moguće aditivne učinke, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimetima. Rivastigmin može utjecati na djelovanje antikolinergika (npr. oksibutinina, tolterodina).

Aditivni učinci koji dovode do bradikardije (koja može rezultirati sinkopom) bili su zabilježeni uz kombiniranu primjenu raznih beta blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Za kardiovaskularne beta blokatore očekuje se da su povezani s većim rizikom, ali zabilježeni su slučajevi i u bolesnika koji su koristili druge beta blokatore. Stoga je potreban oprez kada se rivastigmin kombinira s beta blokatorima i drugim tvarima za bradikardiju (npr. antiaritmikima skupine III, antagonistima kalcijevih kanala, digitalis glikozidom, pilokarpinom).

Obzirom da bradikardija predstavlja rizik za pojavu torsades de pointes, kombinacija rivastigmina s lijekovima koji mogu inducirati produljenje QT intervala ili torsades de pointes kao što su antipsihotici npr. neki fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraprid), pimozi, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin mora se pažljivo pratiti te također može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i rivastigmina.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rivastigmin i/ili metaboliti prelaze posteljicu u gravidnih životinja. Nije poznato da li se to događa u ljudi. Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. U ispitivanjima u štakora tijekom i nakon trudnoće, primijećeno je produljenje vremena gestacije. Rivastigmin se ne bi trebao koristiti za vrijeme trudnoće osim u slučaju jasne potrebe.

Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Zbog toga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

Plodnost

Nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva štakora (vidjeti dio 5.3). Učinci rivastigmina na plodnost u ljudi nisu poznati.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postepeno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada na strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do omaglice i pospanosti, posebice na početku liječenja ili pri povećavanju doze. Posljedično tome, rivastigmin malo ili umjereno utječe na

sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga odgovorni liječnik treba rutinski procijeniti sposobnost bolesnika s demencijom koji uzimaju rivastigmin, da nastave upravljati vozilima ili raditi na složenim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave su one gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), osobito tijekom titracije. Utvrđeno je da su na gastrointestinalne nuspojave i gubitak tjelesne težine bolesnice u kliničkim ispitivanjima bile osjetljivije od muških bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u Tablici 1 i 2 navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 1, prikupljene su u bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih Prometaxom.

Tablica 1

Infekcije i infestacije	
Vrlo rijetko	Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Anoreksija
Često	Smanjen apetit
Nepoznato	Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Noćne more
Često	Agitacija
Često	Konfuzija
Često	Anksioznost
Manje često	Nesanica
Manje često	Depresija
Vrlo rijetko	Halucinacije
Nepoznato	Agresivnost, nemir
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Omaglica
Često	Glavobolja
Često	Pospanost
Često	Tremor
Manje često	Sinkopa
Rijetko	Napadaji
Vrlo rijetko	Ekstrapiramidni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti)
Nepoznato	Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji	
Rijetko	Angina pectoris
Vrlo rijetko	Aritmija srca (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, fibrilacija atrijska i tahikardija)
Nepoznato	Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	
Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	

Vrlo često	Mučnina
Vrlo često	Povraćanje
Vrlo često	Proljev
Često	Bol u abdomenu i dispepsija
Rijetko	Ulkusi želuca ili dvanaesnika
Vrlo rijetko	Gastrointestinalno krvarenje
Vrlo rijetko	Pankreatitis
Nepoznato	Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Povišeni rezultati testova funkcije jetre
Nepoznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Pojačano znojenje
Rijetko	Osip
Nepoznato	Svrbež, alergijski dermatitis (diseminirani)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor i astenija
Često	Malaksalost
Manje često	Pad
Pretrage	
Često	Gubitak tjelesne težine

Kod primjene Prometax transdermalnog flastera zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave: delirij, pireksija, smanjeni apetit, inkontinencija mokraće (često), psihomotorička hiperaktivnost (manje često), eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis (nepoznato).

Tablica 2 pokazuje nuspojave zabilježene u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, liječenih Prometax kapsulama.

Tablica 2

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Smanjeni apetit
Često	Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Nesanica
Često	Anksioznost
Često	Nemir
Često	Halucinacije, vidne
Često	Depresija
Nepoznato	Agresivnost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Tremor
Često	Omaglica
Često	Pospanost
Često	Glavobolja
Često	Parkinsonova bolest (pogoršanje)
Često	Bradikinezija
Često	Diskinezija
Često	Hipokinezija
Često	Rigiditet s fenomenom zupčanika
Manje često	Distonija
Nepoznato	Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija
Manje često	Fibrilacija atrijske

Manje često	Atrioventrikularni blok
Nepoznato	Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija
Manje često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Mučnina
Vrlo često	Povraćanje
Često	Proljev
Često	Bol u abdomenu i dispepsija
Često	Prekomjerno lučenje sline
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Hiperhidroza
Nepoznato	Alergijski dermatitis (diseminirani)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Padanje
Često	Umor i astenija
Često	Poremećaj hoda
Često	Hod kod Parkinsonove bolesti

Sljedeća dodatna nuspojava zabilježena je u ispitivanju na bolesnicima s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, koji su liječeni Prometax transdermalnim flasterima: agitiranost (često).

Tablica 3 navodi broj i postotak bolesnika iz specifičnog kliničkog ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, provedenog Prometaxom u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, pri čemu su nuspojave, koje bi mogle odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma, bile unaprijed definirane.

Tablica 3

Unaprijed definirane štetni događaji koji mogu odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Ukupan broj ispitanih bolesnika	362 (100)	179 (100)
Ukupan broj bolesnika s unaprijed određenom štetnim događajem (događajima)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pad	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolest (pogoršanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Prekomjerno lučenje sline	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizam	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Poremećaj kretanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Poremećaj hoda	5 (1,4)	0
Mišićna rigidnost	1 (0,3)	0
Poremećaj ravnoteže	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletna ukočenost	3 (0,8)	0
Tresavica	1 (0,3)	0
Motorička disfunkcija	1 (0,3)	0

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili su liječenje rivastigminom 24 sata nakon predoziranja.

Zabilježena je kolinergička toksičnost s muskarinskim simptomima koji su uočeni uz umjereno trovanje kao što su mioza, crvenilo uz osjećaj vrućine, probavni poremećaji uključujući bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i proljev, bradikardija, bronhospazam i pojačano izlučivanje bronhijalne sluzi, hiperhidroza, nevoljno mokrenje i/ili defekacija, suženje očiju, hipotenzija i hipersekrecija sline.

U težim slučajevima mogu se razviti nikotinski učinci kao što su slabost mišića, fascikulacije, napadaji i respiratorni arrest s mogućim smrtnim ishodom.

Uz to, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva omaglice, tremora, glavobolje, somnolencije, stanja konfuzije, hipertenzije, halucinacije i malaksalosti.

Zbrinjavanje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 1 sat, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja u iduća 24 sata ne daju daljnje doze rivastigmina. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

Kod masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza od 0,03 mg/kg atropin sulfata intravenski, a ostale doze ovise o kliničkom odgovoru. Primjena skopolamina kao antidota se ne preporučuje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljnim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca, oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibicijsko djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću, inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tekućini rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana

doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji AChE.

Klinička ispitivanja u Alzheimerovoj demenciji

Djelotvornost rivastigmina utvrđena je korištenjem tri nezavisne, područno specifične ljestvice za procjenu, koje su upotrebljavane u periodičkim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. One uključuju ADAS-Cog ljestvicu (eng. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* – kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi), CIBIC-Plus ljestvicu (eng. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, detaljna globalna procjena bolesnika od strane liječnika, u koju su uvršteni podaci dobiveni od njegovatelja) te PDS ljestvicu (eng. *Progressive Deterioration Scale*, njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije, itd.).

Ispitivani bolesnici imali su broj bodova od 10 do 24 na MMSE ljestvici (eng. *Mini-Mental State Examination* – kratki pregled mentalnog stanja).

U Tablici 4 ispod su prikazani rezultati bolesnika s klinički relevantnim odgovorom, iz udruženih rezultata dva ispitivanja s fleksibilnom dozom, od tri osnovna 26-tjedna multicentrična ispitivanja u bolesnika s blagom do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom. Klinički značajno poboljšanje u ovim ispitivanjima definirano je prvenstveno kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog ljestvici, poboljšanje na CIBIC-Plus ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS ljestvici.

Dodatno, post-hoc definicija odgovora nalazi se u istoj tablici. Za sekundarnu je definiciju odgovora bilo potrebno poboljšanje od 4 boda ili više na ADAS-Cog ljestvici, nikakvo pogoršanje na CIBIC-Plus ljestvici te nikakvo pogoršanje na PDS ljestvici. Srednja vrijednost stvarne dnevne doze za osobe koje su dobro reagirale na liječenje u skupini koja je primala 6-12 mg, prema ovoj definiciji, bila je 9,3 mg. Važno je napomenuti da se ljestvice korištene u ovoj indikaciji razlikuju, a izravne usporedbe rezultata za različita terapijska sredstva nisu važeća.

Tablica 4

Mjerilo odgovora	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)			
	Populacija planirana za liječenje (ITT)		Zadnje zapažanje preneseno dalje (LOCF)	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poboljšanje od najmanje 4 boda	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: poboljšanje od najmanje 10%	26***	17	30***	18
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Klinička ispitivanja u demenciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću

Djelotvornost rivastigmina u demenciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću pokazana je u 24-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, osnovnom ispitivanju, te njegovoj 24-tjednoj otvorenoj produženoj fazi. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su MMSE (eng. *Mini-Mental State Examination*) vrijednost od 10 do 24. Djelotvornost je utvrđena primjenom dvije

neovisne ljestvice, koje su procjenjivane u redovitim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci, kako je prikazano u Tablici 5: ADAS-Cog, mjerilo kognitivne sposobnosti i globalno mjerilo ADCS-CGIC (eng. Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change, ispitivanje suradljivosti osoba s Alzheimerovom bolešću - globalna procjena bolesnika od strane liječnika).

Tablica 5

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Početna srednja vrijednost ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/p	n/p
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/p 0,007 ²	
Populacija ITT – LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Početna srednja vrijednost ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/p	n/p
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/p <0,001 ²	

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

² Zbog prikladnosti su prikazani prosječni podaci, analiza po kategorijama provedena je primjenom van Elterenovog testa.

ITT: (eng. Intent-To-Treat; namjera liječiti); RDO: (eng. Retrieved Drop Outs - slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir); LOCF (eng. Last Observation Carried Forward; zadnje zapažanje prenešeno dalje).

Iako se učinak liječenja pokazao u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, podaci su upućivali da je, u odnosu na placebo, veći učinak liječenja viđen u podskupini bolesnika s umjerenom demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću. Slično tome, zapažen je veći učinak liječenja u bolesnika s vidnim halucinacijama (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Bolesnici s vidnim halucinacijama		Bolesnici bez vidnih halucinacija	
Populacija ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Početna srednja vrijednost ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9

Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Bolesnici s umjerenom demencijom (MMSE 10-17)		Bolesnici s blagom demencijom (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Početna srednja vrijednost ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

ITT: (eng. Intent-To-Treat; s namjerom liječenja); RDO (eng. Retrieved Drop Outs; slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Prometax u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije te u liječenju demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rivastigmin se apsorbira brzo i potpuno. Vršne se koncentracije u plazmi postižu za približno 1 sat. Kao posljedica interakcije rivastigmina s njegovim ciljnim enzimom, povećanje bioraspoloživosti je oko 1,5 puta veće od onoga koje se očekuje od povećanja doze. Apsolutna bioraspoloživost nakon doze od 3 mg iznosi oko 36%±13%. Primjena rivastigmina s hranom odgađa apsorpciju (t_{max}) za 90 minuta te snižava C_{max} i povećava AUC za otprilike 30%.

Distribucija

Rivastigmin se veže na proteine plazme približno 40%. Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri (poluvrijeme eliminacije u plazmi je približno 1 sat), primarno hidrolizom posredovanom kolinesterazom, u dekarbamilirani metabolit. *In vitro*, taj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuje se nikakva farmakokinetička interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju sljedećim izoenzimima citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na temelju dokaza iz ispitivanja na životinjama, u metabolizam rivastigmina minimalno su uključeni glavni izoenzimi citokroma P450. Ukupni je klirens rivastigmina u plazmi bio oko 130 l/h nakon intravenske doze od 0,2 mg, a smanjio se na 70 l/h nakon intravenske doze od 2,7 mg.

Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nije nađen u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega. Nakon primjene rivastigmina označenog s ^{14}C , eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nakon doza rivastigmina u oralnim kapsulama do 12 mg/dan, u bolesnika s Alzheimerovom bolešću, uporaba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23% (n=75 pušača i 549 nepušača).

Posebne populacije

Stariji

Dok je bioraspoloživost rivastigmina veća u starijih nego u mladim zdravim dobrovoljacima, ispitivanja na bolesnicima s Alzheimerovom bolešću u dobi između 50 i 92 godine nisu pokazala da se bioraspoloživost mijenja s dobi.

Oštećenje jetre

$C_{\max}$ rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

Oštećenje bubrega

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, $C_{\max}$ i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u $C_{\max}$ i AUC vrijednostima rivastigmina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora, miševa i pasa otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela, u ispitivanjima na životinjama nisu postignute granice sigurnosti za izloženost kod ljudi lijeku.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10^4 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 također nije pokazao genotoksični potencijal.

U ispitivanjima na miševima i štakorima pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile, nije utvrđen dokaz kancerogenosti, iako je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila niža od izloženosti u ljudi. Preračunata na tjelesnu površinu, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; no, u usporedbi s maksimalnom dozom za ljude, u životinja je postignut približno njen 6-struki višekratnik.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima peroralne primjene lijeka na skotnim ženjkama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U peroralnim ispitivanjima na mužjacima i ženjkama štakora nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva roditeljske generacije ili njihovog potomstva.

Ispitivanje rivastigmina na zečevima ukazalo je na blagi potencijal iritacije oka/sluznice.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

želatina

magnezijev stearat
hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od prozirne PVC podloge i plave pokrovne folije s 14 kapsula. Svaka kutija sadržava 28, 56 ili 112 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Prometax 1,5 mg tvrde kapsule

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg tvrde kapsule

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg tvrde kapsule

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg tvrde kapsule

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. prosinca 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 2 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži 2 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svakih 3 ml oralne otopine sadrži 3 mg natrijevog benzoata (E211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule

Oralna otopina

Bistra, žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije ili demencije povezane s Parkinsonovom bolešću. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjernicama. Liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito nadzirati uzima li bolesnik lijek.

Doziranje

Rivastigmin oralnu otopinu treba primjenjivati dvaput na dan, uz doručak i večeru. Propisanu količinu otopine treba uzeti iz spremnika pomoću priložene dozirne štrcaljke za peroralnu primjenu. Rivastigmin oralna otopina može se uštrcati izravno u usta i progutati. Rivastigmin oralna otopina može se uzimati naizmjenično s jednakim dozama rivastigmin kapsula.

Početna doza

1,5 mg dva puta na dan.

Titriranje doze

Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza nakon najmanje dva tjedna liječenja dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg dva puta dnevno. Daljnja se povećanja na dozu od 4,5 mg, a zatim na 6 mg dva puta dnevno, trebaju također zasnivati na dobroj podnošljivosti trenutne doze, a mogu se razmatrati nakon najmanje dva tjedna liječenja tom dozom.

Ako se u bolesnika s demencijom koja je povezana s Parkinsonovom bolešću tijekom liječenja uoče

nuspojave (npr. mučnina, povraćanje, abdominalna bol ili gubitak teka), smanjenje tjelesne težine ili pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma (npr. tremora), oni se mogu izbjeći izostavljanjem jedne ili više doza. Ako nuspojave i dalje traju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je bolesnik dobro podnosio ili se liječenje može prekinuti.

Doza održavanja

Djelotvorna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; da bi se postigla maksimalna korist od liječenja, bolesnike treba održavati na najvišoj dozi koju dobro podnose. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta dnevno.

Liječenje dozom održavanja može se nastaviti tako dugo dok za bolesnika postoji korist od liječenja. Zbog toga je potrebno redovito provjeravati kliničku korist primjene rivastigmina, osobito u bolesnika koji se liječe dozama manjim od 3 mg dva puta dnevno. Ako nakon 3 mjeseca liječenja bolesnika dozom održavanja ne dođe do povoljne promjene u brzini smanjivanja simptoma demencije u bolesnika, liječenje treba prekinuti. Na prekid liječenja treba također pomišljati kad više nije prisutan dokaz terapijskog učinka.

Individualni odgovor na rivastigmin ne može se predvidjeti. No, veći terapijski učinak uočen je u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i umjerenom demencijom. Slično tome, zapažen je veći učinak u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i vidnim halucinacijama (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak nije proučavan u placebo kontroliranim ispitivanjima duljim od 6 mjeseci.

Ponovni početak liječenja

Ako se liječenje prekine na više od tri dana, treba ga ponovno početi u dozi od 1,5 mg dva puta dnevno. Dozu treba nakon toga titrirati kao što je gore opisano.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doze. Međutim, u ovih populacija bolesnika, zbog veće izloženosti, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti, jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre mogu razviti više nuspojava ovisnih o dozi. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre, međutim, Prometax oralna otopina može se primjenjivati u ovoj bolesničkoj populaciji pod uvjetom da se provodi pažljivo praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Prometaxa u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar rivastigmin, druge derivate karbamata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju pri većim dozama. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost nuspojava (npr. povraćanja).

Reakcije na mjestu primjene obično su blagog ili umjerenog intenziteta i mogu se pojaviti kod primjene rivastigminskog flastera. Ove reakcije nisu same po sebi indikacija senzibilizacije. Međutim, primjena rivastigminskog flastera može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Na alergijski kontaktni dermatitis treba posumnjati ako se reakcije na mjestu primjene prošire izvan opsega flastera, ako postoji dokaz intenzivnije lokalne reakcije (npr. povećanje eritema, edema, papula, vezikula) te ako se simptomi ne povuku značajno unutar 48 sati nakon skidanja flastera. U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici u kojih se razviju reakcije na mjestu primjene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis na rivastigminski flaster, te koje još treba liječiti rivastigminom, treba samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnog testa na alergiju te pod strogim liječničkim nadzorom. Neki bolesnici, senzibilizirani na rivastigmin izlaganjem rivastigminskom flasteru, možda neće moći uzimati rivastigmin u bilo kojem obliku.

Postojala su rijetka iskustva s alergijskim dermatitisom (diseminiranim) u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene rivastigmina, bez obzira na put primjene (peroralno, transdermalno). U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

O tome bolesnici i njegovatelji trebaju dobiti odgovarajuće upute.

Titiranje doze: Nuspojave (npr. hipertenzija i halucinacije u bolesnika s Alzheimerovom demencijom te pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma, osobito tremora, u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću) zapažene su ubrzo nakon povećanja doze. One mogu reagirati na smanjenje doze. U ostalim je slučajevima prekinuta primjena Prometaxa (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva, ovisni su o dozi, te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućina te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Moguć je gubitak tjelesne težine u bolesnika s Alzheimerovom bolešću. Primjena inhibitora kolinesteraze, uključujući rivastigmin, bila je u tih bolesnika povezana s gubitkom tjelesne težine. Tijekom liječenja potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

U slučaju teškog povraćanja povezanog s liječenjem rivastigminom, nužno je prikladno podesiti dozu kao što se preporučuje u dijelu 4.2. Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su se takvi događaji javljali osobito nakon povećavanja doze ili visokih doza rivastigmina.

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu može se javiti u bolesnika liječenih određenim inhibitorima kolinesteraze, uključujući rivastigmin. Rivastigmin može uzrokovati bradikardiju koja predstavlja rizični čimbenik za pojavu *torsades de pointes*, pretežito u bolesnika s rizičnim čimbenicima. Savjetuje se oprez u bolesnika s već postojećim ili produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili s visokim rizikom od razvoja *torsades de pointes*, primjerice, bolesnici s nekompenziranim zatajenjem srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju ili bolesnici koji istodobno koriste lijekove za koje je poznato da induciraju produženje QT-intervalu i/ili *torsades de pointes*. Kliničko praćenje (EKG) također može biti potrebno (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Mora se paziti kada se rivastigmin primjenjuje u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8).

Rivastigmin može uzrokovati povećanu sekreciju želučane kiseline. Treba pažljivo postupati pri liječenju bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja.

Inhibitore kolinesteraze treba pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kolinomimetici mogu inducirati ili pogoršati urinarnu opstrukciju i napadaje. Pri liječenju bolesnika koji su predisponirani za takve bolesti, preporučuje se oprez.

Nije istražena primjena rivastigmina u bolesnika s teškom demencijom Alzheimerove bolesti ili onom povezanom s Parkinsonovom bolešću, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama poremećaja pamćenja (npr. smanjenje kognitivne sposobnosti povezano s dobi) te se stoga ne preporučuje primjena u ovoj populaciji bolesnika.

Poput drugih kolinomimetika, rivastigmin može pogoršati ili inducirati ekstrapiramidne simptome. Pogoršanje (uključujući bradikineziju, diskineziju, neuobičajeni hod) i povećana incidencija ili težina tremora zapaženi su u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.8). U nekim su slučajevima ti događaji doveli do prekida liječenja rivastigminom (npr. prekidi liječenja zbog tremora u 1,7% bolesnika na rivastigminu naspram 0% na placebo). Za te se nuspojave preporučuje kliničko praćenje.

Posebne populacije

U bolesnika s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre može se razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Moraju se strogo pratiti preporuke za titraciju u skladu s individualnom podnošljivošću. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre nisu proučavani. Međutim, Prometax se može koristiti u ovoj populaciji bolesnika te je nužno pažljivo praćenje.

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava, pa je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna od pomoćnih tvari u Prometax oralnoj otopini je i natrijev benzoat (E211). Benzojeva kiselina je blagi iritans kože, očiju i sluznica.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolinetskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ukoliko je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje i moguće aditivne učinke, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimetcima. Rivastigmin može utjecati na djelovanje antikolinergika (npr. oksibutinina, tolterodina).

Aditivni učinci koji dovode do bradikardije (koja može rezultirati sinkopom) bili su zabilježeni uz kombiniranu primjenu raznih beta blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Za kardiovaskularne beta blokatore očekuje se da su povezani s većim rizikom, ali zabilježeni su slučajevi i u bolesnika koji su koristili druge beta blokatore. Stoga je potreban oprez kada se rivastigmin kombinira s beta blokatorima i drugim tvarima za bradikardiju (npr. antiaritmikima skupine III, antagonistima kalcijevih kanala, digitalis glikozidom, pilokarpinom).

Obzirom da bradikardija predstavlja rizik za pojavu torsades de pointes, kombinacija rivastigmina s lijekovima koji mogu inducirati produljenje QT intervala ili torsades de pointes kao što su antipsihotici npr. neki fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraprid), pimoziđ, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin mora se pažljivo pratiti te također može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i rivastigmina.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rivastigmin i/ili metaboliti prelaze posteljicu u gravidnih životinja. Nije poznato da li se to događa u ljudi. Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. U ispitivanjima u štakora tijekom i nakon trudnoće, primijećeno je produljenje vremena gestacije. Rivastigmin se ne bi trebao koristiti za vrijeme trudnoće osim u slučaju jasne potrebe.

Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Zbog toga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojit.

Plodnost

Nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva štakora (vidjeti dio 5.3). Učinci rivastigmina na plodnost u ljudi nisu poznati.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postepeno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada na strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do omaglice i pospanosti, posebice na početku liječenja ili pri povećavanju doze. Posljedično tome, rivastigmin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga odgovorni liječnik treba rutinski procijeniti sposobnost bolesnika s demencijom koji uzimaju rivastigmin, da nastave upravljati vozilima ili raditi na složenim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave su one gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), osobito tijekom titracije. Utvrđeno je da su na gastrointestinalne nuspojave i gubitak tjelesne težine bolesnice u kliničkim ispitivanjima bile osjetljivije od muških bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u Tablici 1 i 2 navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 1, prikupljene su u bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih Prometaxom.

Tablica 1

Infekcije i infestacije	
Vrlo rijetko	Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Anoreksija
Često	Smanjen apetit
Nepoznato	Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Noćne more
Često	Agitacija
Često	Konfuzija
Često	Anksioznost
Manje često	Nesanica
Manje često	Depresija
Vrlo rijetko	Halucinacije
Nepoznato	Agresivnost, nemir
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Omaglica
Često	Glavobolja
Često	Pospanost
Često	Tremor
Manje često	Sinkopa
Rijetko	Napadaji
Vrlo rijetko	Ekstrapiramidni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti)
Nepoznato	Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji	
Rijetko	Angina pectoris
Vrlo rijetko	Aritmija srca (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, fibrilacija atrija i tahikardija)
Nepoznato	Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	
Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Mučnina
Vrlo često	Povraćanje
Vrlo često	Proljev
Često	Bol u abdomenu i dispepsija
Rijetko	Ulkusi želuca ili dvanaesnika
Vrlo rijetko	Gastrointestinalno krvarenje
Vrlo rijetko	Pankreatitis
Nepoznato	Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Povišeni rezultati testova funkcije jetre
Nepoznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Pojačano znojenje
Rijetko	Osip
Nepoznato	Svrbež, alergijski dermatitis (diseminirani)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor i astenija
Često	Malaksalost
Manje često	Pad
Pretrage	
Često	Gubitak tjelesne težine

Kod primjene Prometax transdermalnog flastera zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave: delirij, pireksija, smanjeni apetit, inkontinencija mokraće (često), psihomotorička hiperaktivnost (manje često), eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis (nepoznato).

Tablica 2 pokazuje nuspojave zabilježene u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, liječenih Prometax kapsulama.

Tablica 2

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Smanjeni apetit
Često	Dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Nesanica
Često	Anksioznost
Često	Nemir
Često	Halucinacije, vidne
Često	Depresija
Nepoznato	Agresivnost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Tremor
Često	Omaglica
Često	Pospanost
Često	Glavobolja
Često	Parkinsonova bolest (pogoršanje)
Često	Bradikinezija
Često	Diskinezija
Često	Hipokinezija
Često	Rigiditet s fenomenom zupčanika
Manje često	Distonija
Nepoznato	Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija
Manje često	Fibrilacija atrija
Manje često	Atrioventrikularni blok
Nepoznato	Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija
Manje često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Mučnina
Vrlo često	Povraćanje
Često	Proljev
Često	Bol u abdomenu i dispepsija
Često	Prekomjerno lučenje slin
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Hiperhidroza
Nepoznato	Alergijski dermatitis (diseminirani)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Padanje
Često	Umor i astenija
Često	Poremećaj hoda
Često	Hod kod Parkinsonove bolesti

Sljedeća dodatna nuspojava zabilježena je u ispitivanju na bolesnicima s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, koji su liječeni Prometax transdermalnim flasterima: agitiranost (često).

Tablica 3 navodi broj i postotak bolesnika iz specifičnog kliničkog ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, provedenog Prometaxom u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, pri čemu su nuspojave, koje bi mogle odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma, bile unaprijed definirane.

Tablica 3

Unaprijed definirane štetni događaji koji mogu odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Ukupan broj ispitanih bolesnika	362 (100)	179 (100)
Ukupan broj bolesnika s unaprijed određenom štetnim događajem (događajima)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pad	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolest (pogoršanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Prekomjerno lučenje sline	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizam	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Poremećaj kretanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Poremećaj hoda	5 (1,4)	0
Mišićna rigidnost	1 (0,3)	0
Poremećaj ravnoteže	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletna ukočenost	3 (0,8)	0
Tresavica	1 (0,3)	0
Motorička disfunkcija	1 (0,3)	0

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili su liječenje rivastigminom 24 sata nakon predoziranja.

Zabilježena je kolinergička toksičnost s muskarinskim simptomima koji su uočeni uz umjereno trovanje kao što su mioza, crvenilo uz osjećaj vrućine, probavni poremećaji uključujući bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i proljev, bradikardija, bronhospazam i pojačano izlučivanje bronhijalne sluzi, hiperhidroza, nevoljno mokrenje i/ili defekacija, suzenje očiju, hipotenzija i hipersekrecija sline.

U težim slučajevima mogu se razviti nikotinski učinci kao što su slabost mišića, fascikulacije, napadaji i respiratorni arrest s mogućim smrtnim ishodima.

Uz to, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva omaglice, tremora, glavobolje, somnolencije, stanja konfuzije, hipertenzije, halucinacije i malaksalosti.

Zbrinjavanje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 1 sat, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja u iduća 24 sata ne daju daljnje doze rivastigmina. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

Kod masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza od 0,03 mg/kg atropin sulfata intravenski, a ostale doze ovise o kliničkom odgovoru. Primjena skopolamina kao antidota se ne preporučuje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljnim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca, oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibicijsko djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću, inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tekućini rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji AChE.

Klinička ispitivanja u Alzheimerovoj demenciji

Djelotvornost rivastigmina utvrđena je korištenjem tri nezavisne, područno specifične ljestvice za procjenu, koje su upotrebljavane u periodičkim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. One uključuju ADAS-Cog ljestvicu (eng. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* – kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi), CIBIC-Plus ljestvicu (eng. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, detaljna globalna procjena bolesnika od strane liječnika, u koju su uvršteni podaci dobiveni od njegovatelja) te PDS ljestvicu (eng. *Progressive Deterioration Scale*, njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije, itd.).

Ispitivani bolesnici imali su broj bodova od 10 do 24 na MMSE ljestvici (eng. *Mini-Mental State Examination* – kratki pregled mentalnog stanja).

U Tablici 4 ispod su prikazani rezultati bolesnika s klinički relevantnim odgovorom, iz udruženih rezultata dva ispitivanja s fleksibilnom dozom, od tri osnovna 26-tjedna multicentrična ispitivanja u bolesnika s blagom do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom. Klinički značajno poboljšanje u ovim ispitivanjima definirano je prvenstveno kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog ljestvici, poboljšanje na CIBIC-Plus ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS ljestvici.

Dodatno, post-hoc definicija odgovora nalazi se u istoj tablici. Za sekundarnu je definiciju odgovora bilo potrebno poboljšanje od 4 boda ili više na ADAS-Cog ljestvici, nikakvo pogoršanje na CIBIC-Plus ljestvici te nikakvo pogoršanje na PDS ljestvici. Srednja vrijednost stvarne dnevne doze za osobe koje su dobro reagirale na liječenje u skupini koja je primala 6-12 mg, prema ovoj definiciji, bila je 9,3 mg. Važno je napomenuti da se ljestvice korištene u ovoj indikaciji razlikuju, a izravne usporedbe rezultata za različita terapijska sredstva nisu važeća.

Tablica 4

	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)			
	Populacija planirana za liječenje (ITT)		Zadnje zapažanje preneseno dalje (LOCF)	
Mjerilo odgovora	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poboljšanje od najmanje 4 boda	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: poboljšanje od najmanje 10%	26***	17	30***	18
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Klinička ispitivanja u demenciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću

Djelotvornost rivastigmina u demenciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću pokazana je u 24-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, osnovnom ispitivanju, te njegovoj 24-tjednoj otvorenoj produženoj fazi. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su MMSE (eng. Mini-Mental State Examination) vrijednost od 10 do 24. Djelotvornost je utvrđena primjenom dvije neovisne ljestvice, koje su procjenjivane u redovitim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci, kako je prikazano u Tablici 5: ADAS-Cog, mjerilo kognitivne sposobnosti i globalno mjerilo ADCS-CGIC (eng. Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change, ispitivanje suradljivosti osoba s Alzheimerovom bolešću - globalna procjena bolesnika od strane liječnika).

Tablica 5

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
Populacija ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Početna srednja vrijednost ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/p	n/p
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/p 0,007 ²	
Populacija ITT – LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)

Početna srednja vrijednost $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/p	n/p
Srednja promjena nakon 24 tjedna $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹			n/p <0,001 ²

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

² Zbog prikladnosti su prikazani prosječni podaci, analiza po kategorijama provedena je primjenom van Elterenovog testa.

ITT: (eng. Intent-To-Treat; namjera liječiti); RDO: (eng. Retrieved Drop Outs - slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir); LOCF (eng. Last Observation Carried Forward; zadnje zapažanje prenešeno dalje).

Iako se učinak liječenja pokazao u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, podaci su upućivali da je, u odnosu na placebo, veći učinak liječenja viđen u podskupini bolesnika s umjerenom demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću. Slično tome, zapažen je veći učinak liječenja u bolesnika s vidnim halucinacijama (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Bolesnici s vidnim halucinacijama		Bolesnici bez vidnih halucinacija	
Populacija ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Početna srednja vrijednost $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Srednja promjena nakon 24 tjedna $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Bolesnici s umjerenom demencijom (MMSE 10-17)		Bolesnici s blagom demencijom (MMSE 18-24)	
Populacija ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Početna srednja vrijednost $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Srednja promjena nakon 24 tjedna $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

ITT: (eng. Intent-To-Treat; s namjerom liječenja); RDO (eng. Retrieved Drop Outs; slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Prometax u

svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije te u liječenju demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rivastigmin se apsorbira brzo i potpuno. Vršne se koncentracije u plazmi postižu za približno 1 sat. Kao posljedica interakcije rivastigmina s njegovim ciljnim enzimom, povećanje bioraspoloživosti je oko 1,5 puta veće od onoga koje se očekuje od povećanja doze. Apsolutna bioraspoloživost nakon doze od 3 mg iznosi oko 36%±13%. Primjena oralne otopine s hranom odgađa apsorpciju (t_{max}) za 74 minuta te snižava C_{max} za 43% i povećava AUC za otprilike 9%.

Distribucija

Rivastigmin se veže na proteine plazme približno 40%. Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri (poluvrijeme eliminacije u plazmi je približno 1 sat), primarno hidrolizom posredovanom kolinesterazom, u dekarbamilirani metabolit. *In vitro*, taj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuje se nikakva farmakokinetička interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju sljedećim izoenzimima citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na temelju dokaza iz ispitivanja na životinjama, u metabolizam rivastigmina minimalno su uključeni glavni izoenzimi citokroma P450. Ukupni je klirens rivastigmina u plazmi bio oko 130 l/h nakon intravenske doze od 0,2 mg, a smanjio se na 70 l/h nakon intravenske doze od 2,7 mg.

Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nije nađen u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega. Nakon primjene rivastigmina označenog s ^{14}C , eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nakon doza rivastigmina u oralnim kapsulama do 12 mg/dan, u bolesnika s Alzheimerovom bolešću, uporaba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23% (n=75 pušača i 549 nepušača).

Posebne populacije

Stariji

Dok je bioraspoloživost rivastigmina veća u starijih nego u mladim zdravim dobrovoljacima, ispitivanja na bolesnicima s Alzheimerovom bolešću u dobi između 50 i 92 godine nisu pokazala da se bioraspoloživost mijenja s dobi.

Oštećenje jetre

C_{max} rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravim ispitanika.

Oštećenje bubrega

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, $C_{\max}$ i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u $C_{\max}$ i AUC vrijednostima rivastigmina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora, miševa i pasa otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela, u ispitivanjima na životinjama nisu postignute granice sigurnosti za izloženost kod ljudi lijeku.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10^4 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 također nije pokazao genotoksični potencijal.

U ispitivanjima na miševima i štakorima pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile, nije utvrđen dokaz kancerogenosti, iako je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila niža od izloženosti u ljudi. Preračunata na tjelesnu površinu, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; no, u usporedbi s maksimalnom dozom za ljude, u životinja je postignut približno njen 6-struki višekratnik.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima peroralne primjene lijeka na skotnim ženka štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U peroralnim ispitivanjima na mužjacima i ženka štakora nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva roditeljske generacije ili njihovog potomstva.

Ispitivanje rivastigmina na zečevima ukazalo je na blagi potencijal iritacije oka/sluznice.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev benzoat (E211)
citrarna kiselina
natrijev citrat
boja kinolin žuta WS (E104)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Prometax oralna otopina treba se primijeniti unutar mjesec dana od prvog otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvati u uspravnom položaju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca tipa III sa zatvaračem sigurnim za djecu i umetnutom cjevčicom s čepom utisnutim u grlo boce. Boca volumena 50 ml ili 120 ml. Oralna otopina pakirana je sa dozirnom štrcaljkom za usta u plastičnom cjevastom spremniku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Propisana količina otopine mora se iz boce uzeti priloženom dozirnom štrcaljkom za usta.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. prosinca 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster

Svaki transdermalni flaster oslobađa 4,6 mg rivastigmina u 24 sata. Svaki transdermalni flaster površine 5 cm² sadrži 9 mg rivastigmina.

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster

Svaki transdermalni flaster oslobađa 9,5 mg rivastigmina u 24 sata. Svaki transdermalni flaster površine 10 cm² sadrži 18 mg rivastigmina.

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster

Svaki transdermalni flaster oslobađa 13,3 mg rivastigmina u 24 sata. Svaki transdermalni flaster površine 15 cm² sadrži 27 mg rivastigmina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster

Svaki transdermalni flaster je tanki transdermalni flaster matriksnog tipa koji se sastoji od tri sloja. Vanjski dio potpornog sloja je bež boje s oznakama „Prometax“, „4.6 mg/24 h“ i „AMCX“.

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster

Svaki transdermalni flaster je tanki transdermalni flaster matriksnog tipa koji se sastoji od tri sloja. Vanjski dio potpornog sloja je bež boje s oznakama „Prometax“, „9.5 mg/24 h“ i „BHDI“.

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster

Svaki transdermalni flaster je tanki transdermalni flaster matriksnog tipa koji se sastoji od tri sloja. Vanjski dio potpornog sloja je bež boje s oznakama „Prometax“, „13.3 mg/24 h“ i „CNFU“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjernicama. Kao što je slučaj s bilo kojim liječenjem koje se započinje u bolesnika s demencijom, liječenje rivastigminom treba započeti jedino

ako postoji njegovatelj koji će redovito pratiti uzimanje lijeka.

Doziranje

Transdermalni flasteri	<i>In vivo</i> stope oslobađanja rivastigmina u 24 h
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

Početna doza

Liječenje se započinje dozom od 4,6 mg/24 h.

Doza održavanja

Nakon najmanje četiri tjedna liječenja te ako se lijek prema mišljenju liječnika dobro podnosi, dozu od 4,6 mg/24 h potrebno je povećati na 9,5 mg/24 h, dnevnu preporučenu djelotvornu dozu, s kojom treba nastaviti dokle god bolesnik od toga ima terapijsku korist.

Povećavanje doze

9,5 mg/24 h je preporučena dnevna djelotvorna doza s kojom treba nastaviti dokle god bolesnik od nje ima terapijske koristi. Ako se dobro podnosi i tek nakon najmanje šest mjeseci liječenja dozom od 9,5 mg/24 h, liječnik može razmotriti povećavanje doze na 13,3 mg/24 h u bolesnika u kojih se dokaže značajno pogoršanje kognitivnih funkcija (npr. smanjenje na MMSE-u) i/ili funkcionalnih sposobnosti (na temelju prosudbe liječnika) dok uzimaju preporučenu dnevnu djelotvornu dozu od 9,5 mg/24 h (vidjeti dio 5.1).

Kliničku korist rivastigmina potrebno je redovito procjenjivati. Potrebno je razmotriti prekid liječenja kada više nema dokaza terapijskog učinka pri optimalnoj dozi.

Liječenje treba privremeno prekinuti ako dođe do gastrointestinalnih nuspojava, dok se te nuspojave ne povuku. Liječenje transdermalnim flasterom može se nastaviti u istoj dozi, ako liječenje nije prekinuto na duže od tri dana. U suprotnom, liječenje treba ponovno započeti pri dozi od 4,6 mg/24 h.

Prijelaz s kapsula ili oralne otopine na transdermalne flastere

Na temelju usporedive izloženosti oralnom i transdermalnom rivastigminu (vidjeti dio 5.2), bolesnici liječeni Prometax kapsulama ili oralnom otopinom mogu prijeći na Prometax transdermalne flastere na sljedeći način:

- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 3 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 6 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik na stabilnoj dozi od 9 mg/dan oralnog rivastigmina koju dobro podnosi može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 9,5 mg/24 h. Ako oralna doza od 9 mg/dan nije bila stabilna i nije se dobro podnosila, preporučuje se prebacivanje na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h.
- Bolesnik koji primjenjuje oralni rivastigmin u dozi od 12 mg/dan može prijeći na transdermalni flaster u dozi od 9,5 mg/24 h.

Nakon prijelaza na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h, pod uvjetom da se dobro podnosi nakon najmanje četiri tjedna liječenja, dozu od 4,6 mg/24 h potrebno je povećati na 9,5 mg/24 h, što je preporučena djelotvorna doza.

Prvi transdermalni flaster preporučuje se primijeniti prvi sljedeći dan nakon posljednje oralne doze.

Posebne populacije

- Pedijatrijska populacija: Nema relevantne primjene Prometaxa u pedijatrijskoj populaciji u

- liječenju Alzheimerove bolesti.
- Bolesnici tjelesne težine ispod 50 kg: Valja biti posebno oprezan kod titriranja doze u bolesnika s tjelesnom težinom ispod 50 kg iznad preporučene djelotvorne doze od 9,5 mg/24 h (vidjeti dio 4.4). Mogli bi osjetiti više nuspojava te uslijed toga biti skloniji prekidu liječenja zbog nuspojava.
- Oštećenje jetre: Zbog veće izloženosti kod blagog do umjerenog oštećenja jetre koja je bila uočena kod oralnih formulacija, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti. Bolesnici s klinički značajnim oštećenjem jetre mogu razviti više nuspojava ovisnih o dozi. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre. Potreban je poseban oprez kod titriranja doze u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 and 5.2).
- Oštećenje bubrega: U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Transdermalne flastere potrebno je primjenjivati jedanput na dan na čistu, suhu, neoštećenu, zdravu kožu bez dlaka, na gornjem ili donjem dijelu leđa, nadlaktici ili prsima, na mjestu koje neće doticati uska odjeća. Ne preporučuje se postavljanje transdermalnog flastera na natkoljenciju ili na trbuh, zbog smanjene bioraspoloživosti rivastigmina, uočene kada se transdermalni flaster primjenjuje na te površine tijela.

Transdermalni flaster ne smije se primjenjivati na kožu koja je crvena, nadražena ili ima posjekotine. Ponovnu primjenu na isto mjesto unutar 14 dana treba izbjegavati, kako bi se potencijalni rizik od nadraživanja kože sveo na najmanju moguću mjeru.

Bolesnici i njegovatelji trebaju dobiti važne upute o primjeni:

- Flaster od prethodnog dana mora se ukloniti prije primjene novog flastera svakog dana (vidjeti dio 4.9).
- Flaster treba zamijeniti novim nakon 24 sata. Odjednom se smije nositi samo jedan flaster (vidjeti dio 4.9).
- Flaster treba držati čvrsto pritisnut dlanom najmanje 30 sekundi dok se rubovi dobro ne zalijepe.
- Ako flaster otpadne, potrebno je primijeniti novi za ostatak dana, a zatim ga treba zamijeniti u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.
- Flaster se može koristiti u svakodnevnim situacijama, uključujući tijekom kupanja i za vrućeg vremena.
- Flaster ne smije biti izložen nikakvim vanjskim izvorima vrućine (npr. prekomjernoj sunčevoj svjetlosti, saunama, solariju) tijekom duljih vremenskih razdoblja.
- Flaster se ne smije rezati na komadiće.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar rivastigmin, druge derivate karbamata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene, koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju s povećanjem doze, osobito kod promjena doze. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 4,6 mg/24 h.

Neodgovarajuća primjena lijeka i pogreške u doziranju koje rezultiraju predoziranjem

Neodgovarajuća primjena lijeka i pogreške u doziranju s Prometax transdermalnim flasterom imale su za posljedicu ozbiljne nuspojave; neki su slučajevi zahtijevali hospitalizaciju, a rijetko imali i smrtni ishod (vidjeti dio 4.9). Većina slučajeva neodgovarajuće primjene lijeka i pogrešaka u doziranju

uključivala je neuklanjanje starog flastera kod stavljanja novog te primjenu više flastera istodobno. Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju dobiti važne upute o primjeni Prometax transdermalnog flastera (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva ovisni su o dozi te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućina te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Gubitak tjelesne težine

Moguć je gubitak tjelesne težine u bolesnika s Alzheimerovom bolešću tijekom uzimanja inhibitora kolinesteraze, što uključuje i rivastigmin. Tijekom liječenja Prometax transdermalnim flasterima potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

Bradikardija

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu može se javiti u bolesnika liječenih određenim inhibitorima kolinesteraze, uključujući rivastigmin. Rivastigmin može uzrokovati bradikardiju koja predstavlja rizični čimbenik za pojavu *torsades de pointes*, pretežito u bolesnika s rizičnim čimbenicima. Savjetuje se oprez u bolesnika s već postojećim ili produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili s visokim rizikom od razvoja *torsades de pointes*; primjerice, bolesnici s nekompenziranim zatajenjem srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju ili bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove za koje je poznato da induciraju produženje QT- intervala i/ili *torsades de pointes*. Kliničko praćenje (EKG) također može biti potrebno (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Druge nuspojave

Potreban je oprez kod propisivanja Prometax transdermalnih flastera:

- u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8);
- u bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja, budući da rivastigmin može povećati gastrično izlučivanje (vidjeti dio 4.8);
- bolesnicima koji imaju predispozicije za urinarnu opstrukciju i napadaje, budući da kolinomimetici mogu izazvati ili pogoršati te bolesti;
- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kožne reakcije na mjestu primjene

Kod primjene flastera rivastigmina, mogu se pojaviti kožne reakcije na mjestu primjene i obično su blagog ili umjerenog intenziteta. Bolesnicima i njegovateljima je potrebno dati uputu u skladu s time.

Takve reakcije same po sebi nisu indikacija senzitivizacije. No, primjena flastera rivastigmina može dovesti do alergijskoga kontaktnog dermatitisa.

Valja posumnjati na alergijski kontaktni dermatitis ako se reakcije s mjesta primjene prošire na površinu kože koja nije bila pokrivena flasterom, ako postoji dokaz intenzivnije lokalne reakcije (npr. pojačani eritem, edem, papule, vezikule) i ako u roku od 48 sati nakon uklanjanja flastera ne dođe do značajnog poboljšanja simptoma. U takvim slučajevima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike u kojih dođe do reakcije na mjestu primjene, koja upućuje na alergijski kontaktni dermatitis na flaster rivastigmina, a kojima je još uvijek potrebno liječenje rivastigminom, trebalo bi samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnih rezultata alergološkog testiranja i pod strogim

nadzorom liječnika. Moguće je da neki bolesnici, senzitivizirani na rivastigmin izlaganjem flasteru rivastigmina, ne mogu uzimati rivastigmin niti u jednom obliku.

Poslije stavljanja lijeka u promet, zabilježene su rijetke pojave alergijskog dermatitisa (diseminiranog) u bolesnika kod primjene rivastigmina, neovisno o putu primjene (peroralno, transdermalno). U takvim slučajevima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ostala upozorenja i mjere opreza

Rivastigmin može pogoršati ili izazvati ekstrapiramidne simptome.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima nakon rukovanja Prometax transdermalnim flasterima (vidjeti dio 5.3). Nakon uklanjanja flastera, ruke treba oprati vodom i sapunom. U slučaju dodira s očima, ili ako oči postanu crvene nakon rukovanja flasterom, odmah ih isperite s puno vode i zatražite liječnički savjet ako se simptomi ne povuku.

Posebne populacije

- Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava te je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava (vidjeti dio 4.2). Potrebno je pažljivo titrirati i nadzirati te bolesnike zbog nuspojava (npr. prekomjerne mučnine ili povraćanja) i razmotriti smanjivanje doze za održavanje na transdermalni flaster u dozi od 4,6 mg/24 h ako se razviju takve nuspojave.
- Oštećenje jetre: Bolesnici s klinički značajnim oštećenjem jetre mogli bi osjetiti više nuspojava. Moraju se strogo slijediti preporuke za titriranje u skladu s individualnom podnošljivošću. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre nisu bili ispitivani. Potreban je poseban oprez kod titriranja doze u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s Prometax transdermalnim flasterima.

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolinetskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ukoliko je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje i moguće aditivne učinke, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimetima. Rivastigmin može utjecati na djelovanje antikolinergika (npr. oksibutinina, tolterodina).

Aditivni učinci koji dovode do bradikardije (koja može rezultirati sinkopom) bili su zabilježeni uz kombiniranu primjenu raznih beta blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Za kardiovaskularne beta blokatore očekuje se da su povezani s većim rizikom, ali zabilježeni su slučajevi i u bolesnika koji su koristili druge beta blokatore. Stoga je potreban oprez kada se rivastigmin kombinira s beta blokatorima i drugim tvarima za bradikardiju (npr. antiaritmikima skupine III, antagonistima kalcijevih kanala, digitalis glikozidom, pilokarpinom).

Obzirom da bradikardija predstavlja rizik za pojavu torsades de pointes, kombinacija rivastigmina s lijekovima koji mogu inducirati produljenje QT intervala ili torsades de pointes kao što su antipsihotici npr. neki fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin mora se pažljivo pratiti te također može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između oralnog rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena oralnog rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na

srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i oralnog rivastigmina.

Istodobna primjena rivastigmina s često propisivanim lijekovima kao što su antacidi, antiemetici, antidiabetici, antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem, blokatori kalcijevih kanala, inotropni lijekovi, antianginalni lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi, estrogeni, analgetici, benzodiazepini i antihistaminici, nije bila povezana s promjenom u kinetici rivastigmina ili s povećanim rizikom od klinički relevantnih nepovoljnih učinaka.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rivastigmin i/ili metaboliti prelaze posteljicu u gravidnih životinja. Nije poznato da li se to događa u ljudi. Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. U ispitivanjima u štakora tijekom i nakon trudnoće, primijećeno je produljenje vremena gestacije. Rivastigmin se ne bi trebao koristiti za vrijeme trudnoće, osim u slučaju jasne potrebe.

Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Zbog toga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

Plodnost

Nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva štakora (vidjeti dio 5.3). Učinci rivastigmina na plodnost u ljudi nisu poznati.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postupno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada na strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do sinkope ili delirija. Posljedično, rivastigmin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga u bolesnika s demencijom, koji se liječe rivastigminom, liječnik treba rutinski procjenjivati mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi na složenim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kožne reakcije na mjestu primjene (obično blagi do umjereni eritem na mjestu primjene), najučestalije su nuspojave uočene s primjenom Prometax transdermalnih flastera. Sljedeće po učestalosti nuspojave su gastrointestinalne prirode, uključujući mučninu i povraćanje.

Nuspojave u Tablici 1 navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave zabilježene u 1670 bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom i aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima s Prometax transdermalnim flasterom u trajanju od 24-48 tjedana te iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1

Infekcije i infestacije	
Često	Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Anoreksija, smanjeni apetit
Manje često	Dehidracija
Psijihijatrijski poremećaji	
Često	Anksioznost, depresija, delirij, agitacija
Manje često	Agresivnost
Nepoznato	Halucinacije, nemir, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Glavobolja, sinkopa, omaglica
Manje često	Psihomotorička hiperaktivnost
Vrlo rijetko	Ekstrapiramidni simptomi
Nepoznato	Pogoršanje Parkinsonove bolesti, napadaji, tremor, pospanost, pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji	
Manje često	Bradikardija
Nepoznato	Atrioventrikularni blok, fibrilacija atrijska, tahikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu
Manje često	Ulkus želuca
Nepoznato	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Hepatitis, povišeni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Nepoznato	Svrbež, eritem, urtikarija, vezikule, alergijski dermatitis (diseminirani)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Kožne reakcije na mjestu primjene (npr. eritem na mjestu primjene*, pruritus na mjestu primjene*, edem na mjestu primjene*, dermatitis na mjestu primjene, nadražaj na mjestu primjene), astenična stanja (npr. umor i astenija), pireksija, gubitak tjelesne težine
Rijetko	Pad

*U 24-tjednom kontroliranom ispitivanju u japanskih bolesnika, eritem na mjestu primjene, edem na mjestu primjene i pruritus na mjestu primjene bili su zabilježeni kao „vrlo česti“.

Opis odabranih nuspojava

Kada su se doze više od 13,3 mg/24 h primjenjivale u gore navedenom placebo ispitivanju, nesanica i zatajenje srca bili su učestaliji nego kod 13,3 mg/24 h ili placeba, što upućuje na povezanost doze i učinka. Međutim, ti se događaji nisu javljali učestalije s Prometax transdermalnim flasterima od 13,3 mg/24 h nego s placebom.

Sljedeće su nuspojave uočene samo s Prometax kapsulama i oralnom otopinom, a ne u kliničkim ispitivanjima s Prometax transdermalnim flasterima: malaksalost, smetenost, pojačano znojenje (često); ulkus na dvanaesniku, angina pectoris (rijetko); gastrointestinalno krvarenje (vrlo rijetko); a neki slučajevi teškog povraćanja bili su povezani s rupturom jednjaka (nepoznato).

Nadražaj kože

U dvostruko slijepim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, reakcije na mjestu primjene bile su uglavnom blage do umjerene težine. Incidencija kožnih reakcija na mjestu primjene koje su dovele do prekida terapije bila je $\leq 2,3\%$ u bolesnika liječenih Prometax transdermalnim flasterima. Incidencija kožnih reakcija na mjestu primjene koje su dovele do prekida terapije bila je viša u azijskoj populaciji, s $4,9\%$ u kineskoj i $8,4\%$ u japanskoj populaciji.

U dva 24-tjedna dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja, kožne reakcije mjerile su se na svakom posjetu pomoću ljestvice za ocjenjivanje nadražaja kože. Kada je bio uočen u bolesnika liječenih Prometax transdermalnim flasterima, nadražaj kože bio je uglavnom neznatan ili blag po težini. Bio je ocijenjen kao težak u $\leq 2,2\%$ bolesnika u tim ispitivanjima te u $\leq 3,7\%$ bolesnika liječenih Prometax transdermalnim flasterima u jednom japanskom ispitivanju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja oralnim rivastigminom nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo su svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili liječenje rivastigminom 24 sata nakon predoziranja.

Zabilježena je kolinergička toksičnost s muskarinskim simptomima koji su uočeni uz umjereno trovanje kao što su mioza, crvenilo uz osjećaj vrućine, probavni poremećaji uključujući bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i proljev, bradikardija, bronhospazam i pojačano izlučivanje bronhijalne sluzi, hiperhidroza, nevoljno mokrenje i/ili defekacija, suzenje očiju, hipotenzija i hipersekrecija sline.

U težim slučajevima mogu se razviti nikotinski učinci kao što su slabost mišića, fascikulacije, napadaji i respiratorni arrest s mogućim smrtnim ishodom.

Uz to, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva omaglice, tremora, glavobolje, somnolencije, stanja zbunjenosti, hipertenzije, halucinacije i malaksalosti. Predoziranje Prometax transdermalnim flasterom koje je posljedica neodgovarajuće primjene/pogreške u doziranju (primjene više flastera istodobno) zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet te rijetko u kliničkim ispitivanjima.

Zbrinjavanje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 3,4 sata, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja svi Prometax transdermalni flaster moraju se odmah ukloniti i novi se transdermalni flaster ne smije primijeniti sljedeća 24 sata. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

Kod masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza od $0,03 \text{ mg/kg}$ atropin sulfata intravenski, a ostale doze ovise o kliničkom odgovoru. Primjena skopolamina kao antidota se ne preporučuje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljnim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibicijsko djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tekućini oralnim rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom bila je slična inhibiciji aktivnosti AChE -a.

Klinička ispitivanja u Alzheimerovoj demenciji

Djelotvornost Prometax transdermalnih flastera u bolesnika s Alzheimerovom demencijom dokazana je u 24-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom osnovnom ispitivanju i u njegovom otvorenom produžetku te u 48-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju s komparatorom.

24-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje

Bolesnici uključeni u placebo kontrolirano ispitivanje imali su rezultat na MMSE-u (eng. Mini-Mental State Examination – Skraćeni pregled mentalnog stanja) od 10-20. Djelotvornost je ustanovljena primjenom neovisnih skala za ocjenu određenih područja koje su se primjenjivale u redovnim razmacima tijekom 24 tjedna liječenja. Uključivale su skale ADAS-Cog ljestvicu (eng. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* – kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi) i ADCS-CGIC (sveobuhvatna globalna procjena bolesnika od strane liječnika koja uključuje podatke dobivene od njegovatelja), te ADCS-ADL (njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije). Rezultati nakon 24 tjedna za tri ocjenske skale sažeti su u Tablici 2.

Tablica 2

	Prometax transdermalni flasteri 9,5 mg/24 h N=251	Prometax kapsule 12 mg/dan N=256	Placebo N=282
ITT-LOCF populacija			
ADAS-Cog			
Srednja početna vrijednost ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Srednji rezultat ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			

	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Srednja početna vrijednost $\pm$ SD	50,1 $\pm$ 16,3	49,3 $\pm$ 15,8	49,2 $\pm$ 16,0
Srednja promjena nakon 24 tjedna $\pm$ SD	-0,1 $\pm$ 9,1	-0,5 $\pm$ 9,5	-2,3 $\pm$ 9,4
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ u odnosu na placebo

ITT: eng. Intent-To-Treat – s namjerom liječenja; LOCF: eng. Last Observation Carried Forward – prijenos posljednjeg provedenog opažanja

¹ Na temelju ANCOVA-e s liječenjem i zemljom kao čimbenicima te početnom vrijednošću kao kovarijatama. Negativne promjene na ADAS-Cog-u upućuju na poboljšanje. Pozitivne promjene na ADCS-ADL-u upućuju na poboljšanje.

² Na temelju CMH testa (van Elterenovog testa) blokiranjem za zemlju. Rezultati na ADCS-CGIC-u od <4 upućuju na poboljšanje.

Rezultati za osobe s klinički značajnim odgovorima iz 24-tjednog placebo kontroliranog ispitivanja navedeni su u Tablici 3. Klinički značajno poboljšanje definirano je unaprijed kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog-u, izostanak pogoršanja na ADCS-CGIC-u, te izostanak pogoršanja na ADCS-ADL-u.

Tablica 3

	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)		
	Prometax Transdermalni flasteri 9,5 mg/24 h N=251	Prometax kapsule 12 mg/dan N=256	Placebo N=282
ITT-LOCF populacija			
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog-u bez pogoršanja na ADCS-CGIC-u i ADCS-ADL-u	17,4	19,0	10,5
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ u odnosu na placebo

Kao što ukazuje model odjeljaka, transdermalni flasteri u dozi od 9,5 mg/24 h pokazali su izloženost sličnu onoj koja se postiže oralnom dozom od 12 mg/dan.

48-tjedno aktivno kontrolirano ispitivanje s komparatorom

Bolesnici uključeni u aktivno kontrolirano ispitivanje s komparatorom imali su početni rezultat na MMSE-u od 10-24. Ispitivanje je bilo osmišljeno da bi se usporedila djelotvornost transdermalnog flastera u dozi od 13,3 mg/24 h s onim u dozi od 9,5 mg/24 h tijekom 48-tjedne faze dvostruko slijepog liječenja u bolesnika s Alzheimerovom bolešću u kojih je potvrđeno funkcionalno i kognitivno pogoršanje nakon početne faze otvorenog liječenja u trajanju od 24-48 tjedna, za vrijeme primjene doze održavanja u obliku 9,5 mg/24 h transdermalnog flastera. Funkcionalno pogoršanje ocijenio je ispitivač, a kognitivno pogoršanje definirano je kao smanjenje rezultata MMSE-a od ≥ 2 boda u donosu na prethodni posjet, ili smanjenje od ≥ 3 boda u odnosu na početnu vrijednost. Djelotvornost je bila ustanovljena primjenom ADAS-Cog-a (procjena kognitivnih funkcija na temelju radnih sposobnosti) i ADCS-IADL-a (procjena instrumentalnih aktivnosti svakodnevnog života) kojima su se ocjenjivale instrumentalne aktivnosti koje su uključivale vođenje financija, pripremu obroka, kupnju, sposobnost orijentacije u okolini, sposobnost provođenja vremena bez nadzora. Rezultati iz 48 tjedana za dvije ocjenjske skale sažeti su u Tablici 4.

Tablica 4

Populacija/Posjet	Prometax 15 cm² N=265	Prometax 10 cm² N=271	Prometax 15 cm²	Prometax 10 cm²
--------------------------	---	---	-----------------------------------	-----------------------------------

		n	Srednja vrijednost	n	Srednja vrijednost	DLSM	95% CI	p- vrijednos t
ADAS-Cog								
LOCF	DB- tjedan 48	Promjena	264	34,4	268	34,9		
		početne	264	38,5	268	39,7		
		vrijednosti	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)
ADCS-IADL								
LOCF	Tjedan 48	Promjena	265	27,5	271	25,8		
		početne	265	23,1	271	19,6		
		vrijednosti	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)

CI – eng. Confidence Interval - interval pouzdanosti.

DLSM – eng. difference in least square means – razlika u srednjim vrijednostima dobivenima metodom najmanjih kvadrata.

LOCF – eng. Last Observation Carried Forward – prijenos posljednjeg provedenog opažanja.

Rezultati ADAS-cog-a: Negativna razlika u DLSM-u upućuje na veće poboljšanje kod Prometaxa 15 cm² u usporedbi s Prometaxom 10 cm².

Rezultati ADCS-IADL-a: Pozitivna razlika u DLSM-u upućuje na veće poboljšanje kod Prometaxa 15 cm² u usporedbi s Prometaxom 10 cm².

N je broj bolesnika s procjenom na početku (posljednja procjena u početnoj otvorenoj fazi) i s najmanje 1 procjenom nakon određivanja početnih vrijednosti (za LOCF).

DLSM, 95% CI i p-vrijednost temelje se na modelu ANCOVA (analiza kovarijance) prilagođenom za zemlju i početni rezultat ADAS-cog-a.

* p<0,05

Izvor: Ispitivanje D2340-Tablica 11-6 i Tablica 11-7

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Prometax u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija rivastigmina iz Prometax transdermalnih flastera je spora. Nakon prve doze, zamjetne koncentracije u plazmi opažaju se nakon 0,5-1 sata. C_{max} se postiže nakon 10-16 sati. Nakon postizanja vršne vrijednosti, koncentracije u plazmi polako se smanjuju tijekom preostala 24 sata primjene. Uz višestruko doziranje (kao što je u stanju dinamičke ravnoteže), nakon što se prethodni transdermalni flaster zamijeni novim, koncentracije u plazmi u početku se polako smanjuju tijekom prosječno otprilike 40 minuta, dok apsorpcija iz novoprimijenjenog transdermalnog flastera ne postane brža od eliminacije te razine u plazmi počnu rasti dok ne dostignu novu vršnu vrijednost za otprilike 8 sati. U ravnotežnom stanju najniže razine iznose otprilike 50% vršnih razina, za razliku od oralne primjene kod koje koncentracije između doza padaju gotovo na nulu. Iako je manje izraženo nego kod oralne formulacije, izloženost rivastigminu (C_{max} i AUC) povećala se neproporcionalno za faktor od 2,6 i 4,9 kada se doza povećava s 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h odnosno 13,3 mg/24 h. Indeks fluktuacije (FI), mjera relativne razlike između vršne i najniže koncentracije ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}), bio je 0,58 za Prometax 4,6 mg/24 h transdermalne flastere, 0,77 za Prometax 9,5 mg/24 h transdermalne flastere i 0,72 za Prometax 13,3 mg/24 h transdermalne flastere, čime se potvrđuje puno manja fluktuacija između najniže i vršne koncentracije nego kod oralne formulacije (FI = 3,96 (6 mg/dan) i 4,15 (12 mg/dan)).

Doza rivastigmina koja se oslobađa iz transdermalnog flastera tijekom 24 sata (mg/24 h) ne može se izravno povezati s količinom (mg) rivastigmina sadržanom u kapsuli kada je riječ o koncentraciji u plazmi koja se postiže tijekom 24 sata.

Varijabilnosti između pojedinih ispitanika s obzirom na farmakokinetičke parametre rivastigmina nakon jednokratne doze (prilagođeno prema dozi/kg tjelesne težine) bila je 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) nakon transdermalne primjene u usporedbi s 74% i 103% nakon oralne primjene. Varijabilnost

između bolesnika s Alzheimerovom demencijom u stanju dinamičke ravnoteže bila je najviše 45% (C_{max}) i 43% (AUC_{0-24h}) nakon primjene transdermalnog flastera te 71% i 73% nakon primjene oralne formulacije.

U bolesnika s Alzheimerovom demencijom uočena je povezanost između izloženosti djelatnoj tvari u stanju dinamičke ravnoteže (rivastigmin i metabolit NAP226-90) i tjelesne težine. U usporedbi s bolesnikom tjelesne težine od 65 kg, koncentracije rivastigmina u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s tjelesnom težinom od 35 kg bile bi otprilike dvostruko veće, dok bi za bolesnika tjelesne težine od 100 kg koncentracije bile otprilike dvostruko manje. Učinak tjelesne težine na izloženost djelatnoj tvari upućuje na potrebu posvećivanja posebne pozornosti bolesnicima s vrlo niskom tjelesnom težinom tijekom titracije na višu dozu (vidjeti dio 4.4).

Izloženost (AUC_{∞}) rivastigminu (i metabolitu NAP226-90) bila je najveća kada je transdermalni flaster bio postavljen na gornji dio leđa, prsa ili nadlakticu te otprilike 20-30% niža kad je bio postavljen na abdomen ili natkoljenicu.

U plazmi bolesnika s Alzheimerovom bolešću nije bilo značajnog nakupljanja rivastigmina ili metabolita NAP226-90, osim što su razine plazme bile više drugog dana liječenja transdermalnim flasterom nego prvog.

Distribucija

Rivastigmin se slabo veže na proteine plazme (otprilike 40%). Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri uz prividni poluživot eliminacije u plazmi od otprilike 3,4 sata nakon uklanjanja transdermalnog flastera. Eliminacija je bila ograničena brzinom apsorpcije (flip-flop kinetika), što objašnjava duži $t_{1/2}$ nakon transdermalnog flastera (3,4 h) u usporedbi s oralnom ili intravenskom primjenom (1,4 do 1,7 h). Metabolizam se odvija u prvom redu hidrolizom posredovanom kolinesterazom do metabolita NAP226-90. *In vitro* ovaj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuje se nikakva farmakokinetička interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju sljedećim izoenzimima citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na temelju dokaza iz ispitivanja u životinja, glavni izoenzimi citokroma P450 minimalno su uključeni u metabolizam rivastigmina. Ukupni klirens rivastigmina iz plazme bio je otprilike 130 litara/h nakon intravenske doze od 0,2 mg i smanjio se na 70 litara/h nakon intravenske doze od 2,7 mg, što je u skladu s nelinearnom, neproporcionalnom farmakokinetikom rivastigmina zbog zasićenja njegovom eliminacijom.

Omjer AUC_{∞} metabolita u odnosu na osnovni lijek bio je oko 0,7 nakon primjene transdermalnog flastera u usporedbi s 3,5 nakon oralne primjene, što upućuje na znatno smanjeni metabolizam nakon kožnog u usporedbi s oralnim liječenjem. Nakon primjene transdermalnog flastera stvara se manje NAP226-90, vjerojatno zbog nedostatka presistenskog metabolizma (prvi prolaz kroz jetru), za razliku od oralne primjene.

Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nalazi se u tragovima u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega nakon primjene transdermalnog flastera. Nakon primjene rivastigmina označenog s ^{14}C , eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nakon doza rivastigmina u oralnim kapsulama do

12 mg/dan, u bolesnika s Alzheimerovom bolešću, uporaba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23% (n=75 pušača i 549 nepušača).

Posebne populacije

Stariji

Dob nije imala utjecaja na izloženost rivastigminu u bolesnika s Alzheimerovom bolešću liječenih Prometax transdermalnim flasterima.

Oštećenje jetre

Nije provedeno nikakvo ispitivanje s Prometax transdermalnim flasterima u ispitanika s oštećenjem jetre. Nakon oralne primjene, C_{max} rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

Nakon jednokratne peroralne doze od 3 mg ili 6 mg, srednji oralni klirens rivastigmina bio je otprilike 46-63% niži u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (n=10, rezultat 5-12 na Child-Pughovoj skali, dokazano biopsijom) nego u zdravih ispitanika (n=10).

Oštećenje bubrega

Nije provedeno nikakvo ispitivanje s Prometax transdermalnim flasterima u ispitanika s oštećenjem bubrega.

Na temelju populacijske analize klirens kreatinina nije pokazao nikakav jasan učinak na koncentracije rivastigmina ili njegovih metabolita u stanju dinamičke ravnoteže. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljenih oralnih i topičkih doza u miševa, štakora, zečeva, pasa i patuljastih svinja otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Oralno i topičko doziranje u ispitivanjima na životinjama bilo je ograničeno zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10^4 puta veća od predviđene kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 također nije pokazao genotoksični potencijal.

Nije utvrđen dokaz kancerogenosti kod oralne i topičke primjene u ispitivanjima na miševima te kod oralne primjene u štakora pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile. Izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka izloženosti u ljudi pri najvišim dozama rivastigmin kapsula i transdermalnih flastera.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima peroralne primjene lijeka na skotnim ženkama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U peroralnim ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva roditeljske generacije ili njihovog potomstva. Specifična ispitivanja kožne primjene u gravidnih životinja nisu provedena.

Rivastigmin transdermalni flasteri nisu fototoksični i smatra se da nisu senzibilizatori. U drugim ispitivanjima kožne toksičnosti opažen je blago nadražujući učinak na kožu laboratorijskih životinja, uključujući i kontrolne životinje. To može upućivati na mogućnost da Prometax transdermalni flasteri uzrokuju blagi eritem u bolesnika.

Blagi potencijal rivastigmina za nadražaj oka/sluznice uočen je u ispitivanju provedenom na zečevima. Stoga bolesnik/njegovatelj treba izbjegavati kontakt s očima nakon rukovanja flasterom (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Potporni sloj

Polietilentereftalatni film, lakirani

Matriks s lijekom

Alfa-tokoferol

Poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat),

Akrilni kopolimer

Adhezivni matriks

Alfa-tokoferol

Silikonsko ulje

Dimetikon

Zaštitni sloj

Poliesterski film, obložen fluoropolimerom.

6.2 Inkompatibilnosti

Radi sprečavanja ometanja ljepljivih svojstava transdermalnog flastera, na površinu kože na koju će se primijeniti lijek ne smije se nanositi krema, losion ili puder.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati transdermalni flaster u vrećici sve do primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prometax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² i 27 mg/15 cm² transdermalni flasteri su pojedinačno pakirani u vrećice sa sigurnosnom zaštitom za djecu koje su zatvorene toplinom i izrađene od papir/polietilentereftalat/aluminij/poliakrilonitril (PAN) multilaminatnog materijala (papir/PET/alu/PAN) ili u vrećice sa sigurnosnom zaštitom za djecu koje su zatvorene toplinom i izrađene od papir/polietilentereftalat/polietilen/aluminij/poliamid multilaminatnog materijala (papir/PET/PE/alu/PA).

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 7 ili 30 vrećica te u višestrukim pakiranjima koja sadrže 60 ili 90 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Iskorišteni transdermalni flaster treba presaviti na pola, pri čemu ljepljiva strana treba biti okrenuta prema unutra, te staviti u originalnu vrećicu i sigurno ukloniti izvan dohvata i pogleda djece. Sve iskorištene ili neiskorištene transdermalne flastere valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima ili vratiti u

ljekarnu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster

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

Prometax 9.5 mg/24 h transdermalni flaster

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

Prometax 13.3 mg/24 h transdermalni flaster

EU/1/98/092/027-030
EU/1/98/092/039-042

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. prosinca 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Kapsula, tvrda

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Oralna otopina

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Transdermalni flaster

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja na tržište u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet dužan je usuglasiti konačni sadržaj edukativnih materijala s nacionalnim nadležnim tijelom.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da nakon razgovora i usuglašavanja s nacionalnim nadležnim tijekom u svakoj državi članici u kojoj se Prometax flaster nalazi na tržištu, svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati Prometax flaster imaju informacijski paket koji sadrži sljedeće elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Karticu s podsjetnikom za bolesnika
- Upute o davanju kartice s podsjetnikom za bolesnika bolesnicima i njegovateljima

Kartica s podsjetnikom za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Skinite stari flaster prije nego što stavite JEDAN novi flaster.
- Samo jedan flaster dnevno.
- Ne režite flastere na komadiće.
- Držite flaster dlanom pritisnut na mjestu najmanje 30 sekundi.
- Upute za korištenje kartice s podsjetnikom za bilježenje postavljanja i uklanjanja flastera.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 1,5 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 1,5 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kapsule morate progutati cijele bez drobljenja ili otvaranja.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/092/001	28 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/002	56 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/003	112 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 1,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 1,5 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 3,0 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 3,0 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kapsule morate progutati cijele bez drobljenja ili otvaranja.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/092/004	28 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/005	56 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/006	112 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 3,0 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 3,0 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 4,5 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 4,5 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kapsule morate progutati cijele bez drobljenja ili otvaranja.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/092/007	28 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/008	56 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/009	112 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 4,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 4,5 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 6,0 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 kapsula sadrži 6,0 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kapsule morate progutati cijele bez drobljenja ili otvaranja.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/092/010	28 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/011	56 tvrdih kapsula
EU/1/98/092/012	112 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 6,0 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 6,0 mg tvrde kapsule
rivastigmin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA KUTIJU I BOCU

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 2 mg/ml oralna otopina
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki ml sadrži 2 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev benzoat (E211), citratnu kiselinu, natrijev citrat, boju kinolin žuta WS (E104) i pročišćenu vodu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

50 ml
120 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti Prometax oralnu otopinu u roku od mjesec dana od otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERA ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30oC. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.
Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prometax 2 mg/ml [samo kutija]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [samo kutija]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC [samo kutija]
SN [samo kutija]
NN [samo kutija]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 5 cm² sadrži 9 mg rivastigmina i oslobađa 4,6 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 transdermalnih flastera
30 transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 4,6 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 5 cm² sadrži 9 mg rivastigmina i oslobađa 4,6 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 transdermalnih flastera. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 4,6 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 5 cm² sadrži 9 mg rivastigmina i oslobađa 4,6 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 60 (2 pakiranja od 30) transdermalnih flastera
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 4,6 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 transdermalni flaster po vrećici

6. DRUGO

Primijeniti jedan flaster dnevno. Ukloniti prethodni flaster prije postavljanja JEDNOG novog flastera.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 10 cm² sadrži 18 mg rivastigmina i oslobađa 9,5 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 transdermalnih flastera
30 transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 9,5 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 10 cm² sadrži 18 mg rivastigmina i oslobađa 9,5 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 transdermalnih flastera. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 9,5 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 10 cm² sadrži 18 mg rivastigmina i oslobađa 9,5 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 60 (2 pakiranja od 30) transdermalnih flastera
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 9,5 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 transdermalni flaster po vrećici

6. DRUGO

Primijeniti jedan flaster dnevno. Ukloniti prethodni flaster prije postavljanja JEDNOG novog flastera.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 15 cm² sadrži 27 mg rivastigmina i oslobađa 13,3 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 transdermalnih flastera
30 transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 13,3 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 15 cm² sadrži 27 mg rivastigmina i oslobađa 13,3 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 transdermalnih flastera. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 13,3 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRVANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 transdermalni flaster površine 15 cm² sadrži 27 mg rivastigmina i oslobađa 13,3 mg/24 h.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 60 (2 pakiranja od 30) transdermalnih flastera
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) transdermalnih flastera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati flaster u vrećici sve do primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prometax 13,3 mg/24 h

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz kožu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 transdermalni flaster po vrećici

6. DRUGO

Primijeniti jedan flaster dnevno. Ukloniti prethodni flaster prije postavljanja JEDNOG novog flastera.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prometax 1,5 mg tvrde kapsule

Prometax 3,0 mg tvrde kapsule

Prometax 4,5 mg tvrde kapsule

Prometax 6,0 mg tvrde kapsule

rivastigmin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prometax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Prometax
3. Kako uzimati Prometax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prometax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prometax i za što se koristi

Djelatna tvar Prometaxa je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom ili demencijom uzrokovanom Parkinsonovom bolešću, određene živčane stanice u mozgu odumiru, što ima za posljedicu nisku koncentraciju neurotransmitera acetilkolina (tvari koja omogućuje živčanim stanicama da međusobno komuniciraju). Rivastigmin djeluje tako da blokira enzime koji razgrađuju acetilkolin: acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokiranjem tih enzima, Prometax omogućava povećavanje koncentracije acetilkolina u mozgu te tako pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti i demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.

Prometax se primjenjuje u liječenju poremećaja pamćenja u odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolešću, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualne sposobnosti i ponašanje. Kapsule i oralna otopina također se mogu primjenjivati u liječenju demencije u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Prometax

Nemojte uzimati Prometax

- ako ste alergični na rivastigmin (djelatna tvar u Prometaxu) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate kožnu reakciju koja se širi izvan područja pokrivenog flasterom, ako postoji intenzivnija lokalna reakcija (poput mjehurića, pojačane upale kože, oticanja) te ako se one ne povuku unutar 48 sati od uklanjanja transdermalnog flastera.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i nemojte uzimati Prometax.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Prometax:

- ako imate ili ste imali stanje srca poput nepravilnih ili sporih otkucaja srca, produljenja QTc intervala, produljenja QTc intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, *torsade de pointes* ili imate niske razine kalija ili magnezija u krvi.
- ako imate ili ste imali aktivni čir želuca.
- ako imate ili ste imali otežano mokrenje.
- ako imate ili ste imali napadaje.
- ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih puteva.
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije bubrega.
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije jetre.
- ako imate drhtavicu.
- ako imate malu tjelesnu težinu.
- ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanje i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste uzeli Prometax više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene Prometaxa u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

Drugi lijekovi i Prometax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Prometax se ne smije davati istodobno s drugim lijekovima sa sličnim djelovanjem Prometaxu. Prometax može utjecati na antikolinergičke lijekove (lijekove koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu, za liječenje Parkinsonove bolesti ili za sprečavanje mučnine na putovanju).

Prometax se ne smije davati istodobno s metoklopramidom (lijekom koji se koristi za ublažavanje ili sprječavanje mučnine i povraćanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su ukočeni udovi i drhtanje ruku.

Ako se, tijekom primjene Prometaxa, morate podvrgnuti operaciji, obavijestite liječnika prije nego što Vam primjeni bilo koji anestetik, jer Prometax može tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Potreban je oprez kod uzimanja Prometaxa zajedno s beta blokatorima (lijekovima kao što je atenolol koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine i drugih srčanih stanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su usporavanje otkucaja srca (bradikardija) koje dovodi do nesvjestice ili gubitka svijesti.

Potreban je oprez kod uzimanja Prometaxa zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na Vaš srčani ritam ili električni sustav Vašeg srca (produljenje QT intervala).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, potrebno je ocijeniti koristi od uporabe Prometax transdermalnih flastera u usporedbi s mogućim učincima na Vaše nerođeno dijete. Prometax treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako njegovo uzimanje nije doista nužno.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja Prometaxom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima. Prometax može uzrokovati omaglicu i pospanost, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja doze. Ako osjećate omaglicu ili pospanost, nemojte upravljati vozilima i strojevima niti izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

3. Kako uzimati Prometax

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koju dozu Prometaxa trebate uzimati.

- Liječenje obično započinje niskom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.
- Najviša doza koju smijete uzimati je 6,0 mg dva puta na dan.

Liječnik će redovito provjeravati djeluje li lijek. Liječnik će također pratiti Vašu tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste uzeli Prometax više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Uzimanje lijeka

- Recite osobi koja Vas neguje da uzimate Prometax.
- Da bi Vam ovaj lijek koristio, uzimajte ga svaki dan.
- Prometax morate uzimati dvaput na dan, jednom uz doručak i jednom uz večeru.
- Kapsule progutajte cijele uz tekućinu.
- Nemojte otvarati niti lomiti kapsule.

Ako uzmete više Prometaxa nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više Prometaxa nego biste trebali, obavijestite svog liječnika. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno uzeli previše Prometaxa su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

Ako ste zaboravili uzeti Prometax

Ako primijetite da ste zaboravili uzeti svoju dozu Prometaxa, pričekajte i uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete uzimati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- Osjećaj omaglice
- Gubitak apetita
- Želučani problemi poput osjećaja mučnine ili povraćanja, proljev

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Tjeskoba
- Znojenje
- Glavobolja
- Žgaravica
- Gubitak tjelesne težine
- Bol u želucu
- Osjećaj nemira
- Osjećaj umora ili slabosti
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje ili osjećaj zbunjenosti
- Smanjen apetit
- Noćne more
- Pospanost

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Depresija
- Teškoće sa spavanjem
- Nesvjestica ili nehotično padanje
- Promjene u normalnom radu jetre

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- Bol u prsima
- Osip, svrbež
- Napadaji
- Čirevi na želucu ili crijevu

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 ljudi)

- Visoki krvni tlak
- Infekcija mokraćnog sustava
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca
- Krvarenje u crijevima – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Upala gušterače – znakovi uključuju ozbiljnu bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Jako povraćanje koje može dovesti do puknuća cijevi koja spaja usta sa želucem (jednjaka)
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjiva mučnina, povraćanje, umor i gubitak apetita)
- Agresivnost, osjećaj nemira
- Nepravilni otkucaji srca
- Pisa sindrom (stanje koje uključuje nevoljno stezanje mišića uz abnormalno savijanje tijela i glave na jednu stranu)

Bolesnici s demencijom i Parkinsonovom bolešću

Ovi bolesnici češće imaju neke nuspojave. Također imaju neke dodatne nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- Drhtanje
- Nehotično padanje

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Tjeskoba
- Osjećaj nemira
- Usporeni i ubrzani otkucaji srca
- Teškoće sa spavanjem
- Prekomjerno stvaranje sline i dehidracija
- Neuobičajeno spori pokreti ili pokreti koje ne možete kontrolirati
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta te slabost mišića
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Depresija
- Visoki krvni tlak

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Nepravilni otkucaji srca i slaba kontrola pokreta
- Niski krvni tlak

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Pisa sindrom (stanje koje uključuje nevoljno stezanje mišića uz abnormalno savijanje tijela i glave na jednu stranu)
- Osip

Ostale nuspojave zabilježene s Prometax transdermalnim flasterima a koje se mogu pojaviti s tvrdim kapsulama:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Vrućica
- Teška zbunjenost
- Inkontinencija mokraće (nemogućnost primjerenog zadržavanja mokraće)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Alergijska reakcija na mjestu primjene flastera, kao što su mjehurići ili upala kože

Ako se pojavi bilo koja od ovih nuspojava, obratite se svom liječniku jer možda trebate medicinsku pomoć.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prometax

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30 C.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prometax sadrži

- Djelatna tvar je rivastigminhidrogentartarat.
- Drugi sastojci su: hipromeloza, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, želatina, žuti željezov oksid(E172), crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171) i šelak.

Svaka Prometax 1,5 mg kapsula sadrži 1,5 mg rivastigmina.

Svaka Prometax 3,0 mg kapsula sadrži 3,0 mg rivastigmina.

Svaka Prometax 4,5 mg kapsula sadrži 4,5 mg rivastigmina.

Svaka Prometax 6,0 mg kapsula sadrži 6,0 mg rivastigmina.

Kako Prometax izgleda i sadržaj pakiranja

- Prometax 1,5 mg tvrde kapsule, sadrže bjelkasti do blago žuti prašak, imaju žutu kapicu i žuto tijelo, s crvenom oznakom „ENA 713 1,5 mg“ na tijelu kapsule.
- Prometax 3,0 mg tvrde kapsule, sadrže bjelkasti do blago žuti prašak, imaju narančastu kapicu i narančasto tijelo, s crvenom oznakom „ENA 713 3 mg“ na tijelu kapsule.
- Prometax 4,5 mg tvrde kapsule, sadrže bjelkasti do blago žuti prašak, imaju crvenu kapicu i crveno tijelo, s bijelom oznakom „ENA 713 4,5 mg“ na tijelu kapsule.
- Prometax 6,0 mg tvrde kapsule, sadrže bjelkasti do blago žuti prašak, imaju crvenu kapicu i narančasto tijelo, s crvenom oznakom „ENA 713 6 mg“ na tijelu kapsule.

Pakirane su u blistere dostupne u tri različite veličine pakiranja (28, 56 ili 112 kapsula), no moguće je da sva pakiranja nisu dostupna na Vašem tržištu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Španjolska

Proizvođač

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španjolska

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Almirall, S.A.

Tél/Tel/Тел./Tlf./Τηλ./Sími/Tel./Tlf/Puh: +34 93 291 30 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prometax 2 mg/ml oralna otopina rivastigmin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prometax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Prometax
3. Kako uzimati Prometax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prometax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prometax i za što se koristi

Djelatna tvar Prometaxa je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom ili demencijom uzrokovanom Parkinsonovom bolešću, određene živčane stanice u mozgu odumiru, što ima za posljedicu nisku koncentraciju neurotransmitera acetilkolina (tvari koja omogućuje živčanim stanicama da međusobno komuniciraju). Rivastigmin djeluje tako da blokira enzime koji razgrađuju acetilkolin: acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokiranjem tih enzima, Prometax omogućava povećavanje koncentracije acetilkolina u mozgu te tako pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti i demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.

Prometax se primjenjuje u liječenju poremećaja pamćenja u odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolešću, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualne sposobnosti i ponašanje. Kapsule i oralna otopina također se mogu primjenjivati u liječenju demencije u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Prometax

Nemojte uzimati Prometax

- ako ste alergični na rivastigmin (djelatna tvar u Prometaxu) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate kožnu reakciju koja se širi izvan područja pokrivenog flasterom, ako postoji intenzivnija lokalna reakcija (poput mjehurića, pojačane upale kože, oticanja) te ako se one ne povuku unutar 48 sati od uklanjanja transdermalnog flastera.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i nemojte uzimati Prometax.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Prometax:

- ako imate ili ste imali stanje srca poput nepravilnih ili sporih otkucaja srca, produljenja QTc intervala, produljenja QTc intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, *torsade de pointes* ili imate

- niske razine kalija ili magnezija u krvi.
 - ako imate ili ste imali aktivni čir želuca.
 - ako imate ili ste imali otežano mokrenje.
 - ako imate ili ste imali napadaje.
 - ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih puteva.
 - ako imate ili ste imali poremećaj funkcije bubrega.
 - ako imate ili ste imali poremećaj funkcije jetre.
 - ako imate drhtavicu.
 - ako imate malu tjelesnu težinu.
 - ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanje i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste uzeli Prometax više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene Prometaxa u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

Drugi lijekovi i Prometax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Prometax se ne smije davati istodobno s drugim lijekovima sa sličnim djelovanjem Prometaxu. Prometax može utjecati na antikolinergičke lijekove (lijekove koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu, za liječenje Parkinsonove bolesti ili za sprečavanje mučnine na putovanju).

Prometax se ne smije davati istodobno s metoklopramidom (lijekom koji se koristi za ublažavanje ili sprječavanje mučnine i povraćanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su ukočeni udovi i drhtanje ruku.

Ako se, tijekom primjene Prometaxa, morate podvrgnuti operaciji, obavijestite liječnika prije nego što Vam primjeni bilo koji anestetik, jer Prometax može tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Potreban je oprez kod uzimanja Prometaxa zajedno s beta blokatorima (lijekovima kao što je atenolol koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine i drugih srčanih stanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su usporavanje otkucaja srca (bradikardija) koje dovodi do nesvjestice ili gubitka svijesti.

Potreban je oprez kod uzimanja Prometaxa zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na Vaš srčani ritam ili električni sustav Vašeg srca (produljenje QT intervala).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, potrebno je ocijeniti koristi od uporabe Prometax transdermalnih flastera u usporedbi s mogućim učincima na Vaše nerođeno dijete. Prometax treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako njegovo uzimanje nije doista nužno.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja Prometaxom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima.

Prometax može uzrokovati omaglicu i pospanost, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja

doze. Ako osjećate omaglicu ili pospanost, nemojte upravljati vozilima i strojevima niti izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

Prometax sadrži natrijev benzoat (E211) i natrij

Jedna od pomoćnih tvari u Prometax oralnoj otopini je i natrijev benzoat (E211). Benzoatna kiselina je blago nadražuje kožu, oči i sluznice. Ovaj lijek sadrži 3 mg natrijevog benzoata (E211) u svakoj oralnoj otopini od 3 ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Prometax

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koju dozu Prometaxa trebate uzimati.

- Liječenje obično započinje niskom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.
- Najviša doza koju smijete uzimati je 6,0 mg dva puta na dan.

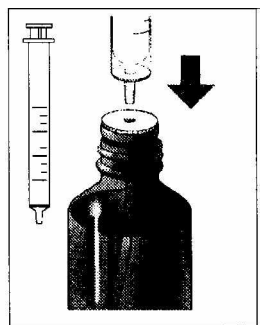
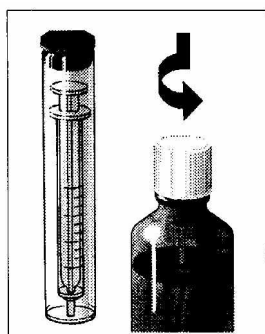
Liječnik će redovito provjeravati djeluje li lijek. Liječnik će također pratiti Vašu tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste uzeli Prometax više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

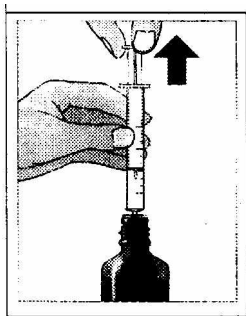
Uzimanje ovog lijeka

- Osobi koja brine o Vama recite da uzimate Prometax.
- Da bi Vam lijek koristio, morate ga uzimati svakoga dana.
- Prometax morate uzimati dvaput na dan, jednom uz doručak i jednom uz večeru.

Kako uzeti ovaj lijek

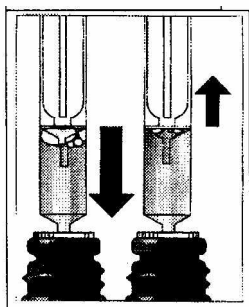


1. Priprema boce i štrcaljke
 - Izvadite dozirnu štrcaljku iz njezinog zaštitnog spremnika.
 - Kako biste otvorili bocu, zatvarač siguran za djecu stisnite prema dolje i zakrenite.
2. Umetanje štrcaljke u bocu
 - Umetnite vrh štrcaljke u bijeli čep utisnut u grlo boce.



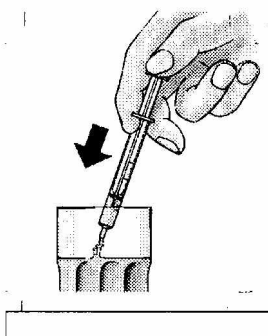
3. Punjenje štrcaljke

- Povlačite klip prema gore dok ne dosegne oznaku za dozu koju je propisao Vaš liječnik.



4. Uklanjanje mjehurića

- Izbacite sve velike mjehuriće istiskivanjem otopine i ponovnim izvlačenjem klipa štrcaljke nekoliko puta.
- Prisutnost nekoliko manjih mjehurića nije važna i neće utjecati na dozu.
- Provjerite je li doza još uvijek ispravna.
- Zatim odvojite štrcaljku od boce.



5. Uzimanje lijeka

- Progutajte Prometax oralnu otopinu izravno iz štrcaljke.
- Možete pomiješati lijek s vodom u maloj čaši. Promiješajte i popijte cijeli sadržaj.



6. Nakon primjene štrcaljke

- Obrišite vanjski dio štrcaljke čistom maramicom.
- Zatim, štrcaljku vratite u njezin zaštitni spremnik.
- Zatvorite bocu pomoću zatvarača sigurnog za djecu.

Ako uzmete više Prometaxa nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više Prometaxa nego biste trebali, obavijestite svog liječnika. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno uzeli previše Prometaxa su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

Ako ste zaboravili uzeti Prometax

Ako primijetite da ste zaboravili uzeti svoju dozu Prometaxa, pričekajte i uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenodu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete uzimati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- Osjećaj omaglice
- Gubitak apetita
- Želučani problemi poput osjećaja mučnine ili povraćanja, proljev

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Tjeskoba
- Znojenje
- Glavobolja
- Žgaravica
- Gubitak tjelesne težine
- Bol u želucu
- Osjećaj nemira
- Osjećaj umora ili slabosti
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje ili osjećaj zbunjenosti
- Smanjen apetit
- Noćne more
- Pospanost

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Depresija
- Teškoće sa spavanjem
- Nesvjestica ili nehotično padanje
- Promjene u normalnom radu jetre

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- Bol u prsima
- Osip, svrbež
- Napadaji
- Čirevi na želucu ili crijevu

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 ljudi)

- Visoki krvni tlak
- Infekcija mokraćnog sustava
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca
- Krvarenje u crijevima – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Upala gušterače – znakovi uključuju ozbiljnu bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Jako povraćanje koje može dovesti do puknuća cijevi koja spaja usta sa želucem (jednjaka)
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjiva mučnina, povraćanje, umor i gubitak apetita)

- Agresivnost, osjećaj nemira
- Nepravilni otkucaji srca
- Pisa sindrom (stanje koje uključuje nevoljno stezanje mišića uz abnormalno savijanje tijela i glave na jednu stranu)

Bolesnici s demencijom i Parkinsonovom bolešću

Ovi bolesnici češće imaju neke nuspojave. Također imaju neke dodatne nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- Drhtanje
- Nehotično padanje

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Tjeskoba
- Osjećaj nemira
- Usporeni i ubrzani otkucaji srca
- Teškoće sa spavanjem
- Prekomjerno stvaranje sline i dehidracija
- Neuobičajeno spori pokreti ili pokreti koje ne možete kontrolirati
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta te slabost mišića
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Depresija
- Visoki krvni tlak

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Nepravilni otkucaji srca i slaba kontrola pokreta
- Niski krvni tlak

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Pisa sindrom (stanje koje uključuje nevoljno stezanje mišića uz abnormalno savijanje tijela i glave na jednu stranu)
- Osip

Ostale nuspojave zabilježene s Prometax transdermalnim flasterima a koje se mogu pojaviti s oralnom otopinom:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Vrućica
- Teška zbunjenost
- Inkontinencija mokraće (nemogućnost primjerenog zadržavanja mokraće)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Alergijska reakcija na mjestu primjene flastera, kao što su mjehurići ili upala kože
- Ako se pojavi bilo koja od ovih nuspojava, obratite se svom liječniku jer možda trebate medicinsku pomoć.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prometax

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30 C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzivati.
- Čuvati u uspravnom položaju.
- Prometax oralnu otopinu treba primijeniti unutar mjesec dana od prvog otvaranja bočice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prometax sadrži

- Djelatna tvar je rivastigminhidrogentartarat Svaki ml sadrži rivastigminhidrogentartarat u količini koja odgovara 2,0 mg baze rivastigmina.
- Drugi sastojci su natrijev benzoat (E211), citratna kiselina, natrijev citrat, boja kinolin žuta WS (E104) i pročišćena voda.

Kako Prometax izgleda i sadržaj pakiranja

Prometax oralna otopina isporučuje se kao 50 ml ili 120 ml bistre, žute otopine (2,0 mg/ml baze) u smeđoj staklenoj boci sa zatvaračem sigurnim za djecu, pjenastom oblogom, umetnutom cjevčicom i čepom utisnutim u grlo boce. Oralna otopina pakirana je s dozirnom štrcaljkom za usta u plastičnom cjevastom spremniku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Almirall, S.A.

Tél/Tel/Тел./Tlf./Τηλ/Σίμι/Tel./Tlf/Puh: +34 93 291 30 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flaster
Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flaster
Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flaster
rivastigmin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prometax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Prometax
3. Kako uzimati Prometax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prometax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prometax i za što se koristi

Djelatna tvar Prometaxa je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom, određene živčane stanice u mozgu odumiru, što ima za posljedicu nisku koncentraciju neurotransmitera acetilkolina (tvari koja omogućuje živčanim stanicama da međusobno komuniciraju). Rivastigmin djeluje tako da blokira enzime koji razgrađuju acetilkolin: acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokiranjem tih enzima Prometax omogućava povećavanje koncentracije acetilkolina u mozgu te tako pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti.

Prometax se primjenjuje u liječenju poremećaja pamćenja u odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom demencijom, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualne sposobnosti i ponašanje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Prometax

Nemojte uzimati Prometax

- ako ste alergični na rivastigmin (djelatna tvar u Prometaxu) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste ikada imali alergijsku reakciju na sličnu vrstu lijeka (derivate karbamata).
- ako imate kožnu reakciju koja se širi izvan područja pokrivenog flasterom, ako postoji intenzivnija lokalna reakcija (poput mjehurića, pojačane upale kože, oticanja) te ako se one ne povuku unutar 48 sati od uklanjanja transdermalnog flastera.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i ne koristite Prometax transdermalne flastere.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Prometax:

- ako imate ili ste imali stanje srca poput nepravilnih ili sporih otkucaja srca, produljenja QTc intervala, produljenja QTc intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, *torsade de pointes* ili imate niske razine kalija ili magnezija u krvi.
- ako imate ili ste imali aktivni čir želuca.
- ako imate ili ste imali otežano mokrenje.
- ako imate ili ste imali napadaje.
- ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih puteva.
- ako imate drhtavicu.
- ako imate malu tjelesnu težinu.
- ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanje i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.
- ako imate oštećenu funkciju jetre.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste stavljali flaster više od tri dana, sljedeći flaster nemojte stavljati dok se ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene Prometaxa u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

Drugi lijekovi i Prometax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Prometax može utjecati na antikolinergičke lijek (lijekovi koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu (npr. diciklomin), za liječenje Parkinsonove bolesti (npr. amantadin) ili za sprječavanje putne mučnine (npr. difenhidramin, skopolamin ili meklizin).

Prometax flaster se ne smije davati istodobno s metoklopramidom (lijekom koji se koristi za ublažavanje ili sprječavanje mučnine i povraćanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su ukočeni udovi i drhtanje ruku.

Ako se, tijekom primjene Prometax transdermalnih flastera morate podvrgnuti operaciji, obavijestite svog liječnika da ih koristite jer oni mogu tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Potreban je oprez kod uzimanja Prometax flastera zajedno s beta blokatorima (lijekovima kao što je atenolol koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine i drugih srčanih stanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su usporavanje otkucaja srca (bradikardija) koje dovodi do nesvjestice ili gubitka svijesti.

Potreban je oprez kod uzimanja Prometaxa zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na Vaš srčani ritam ili električni sustav Vašeg srca (produljenje QT intervala).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, potrebno je ocijeniti koristi od uporabe Prometax transdermalnih flastera u usporedbi s mogućim učincima na Vaše nerođeno dijete. Prometax treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako njegovo uzimanje nije doista nužno.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja Prometax transdermalnim flasterima.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima. Prometax transdermalni flasteri mogu uzrokovati nesvjesticu ili jaku smetenost. Ako se osjećate slabo ili smeteno nemojte upravljati vozilima i strojevima niti izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

3. Kako uzimati Prometax

Uvijek uzmite Prometax transdermale flastere točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

VAŽNO:

- **Uklonite prethodni flaster prije stavljanja JEDNOG novog flastera.**
- **Samo jedan flaster dnevno.**
- **Ne režite flaster na komadiće.**
- **Dlanom pritisnite flaster čvrsto na mjesto i držite tako najmanje 30 sekundi.**

Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koji je Prometax transdermalni flaster najprikladniji za Vas.

- Liječenje obično počinje Prometaxom 4,6 mg/24 h.
- Preporučena uobičajena dnevna doza je Prometax 9,5 mg/24 h. Ako se dobro podnosi, liječnik može razmotriti povećavanje doze na 13,3 mg/24 h.
- Smije se primijeniti samo jedan Prometax flaster koji je potrebno zamijeniti novim flasterom nakon 24 sata.

Tijekom liječenja liječnik Vam može prilagoditi dozu prema Vašim individualnim potrebama.

Ako niste stavljali flaster više od tri dana, prije nego što stavite sljedeći flaster posavjetujte se sa svojim liječnikom. Liječenje transdermalnim flasterom može se nastaviti s istom dozom ako liječenje nije bilo prekinuto dulje od tri dana. U suprotnom, liječnik će ponovno započeti Vaše liječenje Prometaxom 4,6 mg/24 h.

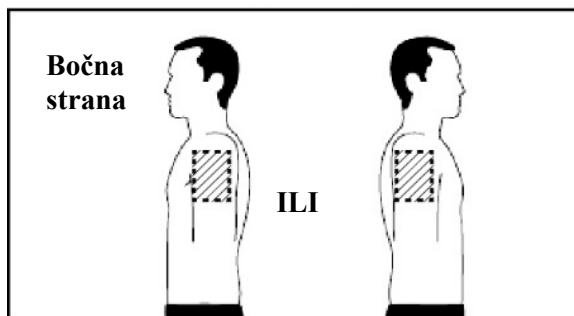
Prometax se može koristiti uz hranu, piće i alkohol.

Gdje treba postaviti Prometax transdermalni flaster

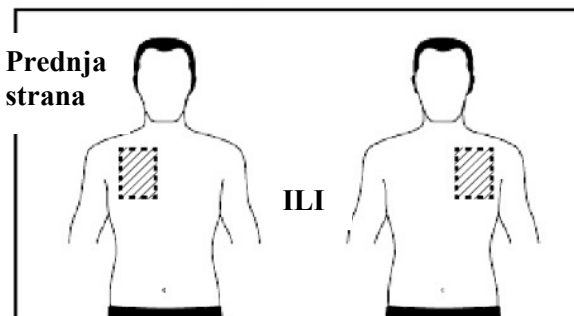
- Prije postavljanja flastera provjerite da Vam je koža čista, suha i bez dlaka, bez pudera, ulja, hidratantne kreme ili losiona koji mogu spriječiti pravilno lijepljenje flastera za kožu, bez posjekotina, osipa i/ili nadražaja.
- **Pažljivo uklonite postojeći flaster (ako ga imate) prije stavljanja novoga.** Više flastera zalijepljenih na Vašem tijelu moglo bi Vas izložiti prevelikoj količini ovog lijeka, što potencijalno može biti opasno.
- Stavite **JEDAN** flaster na dan na **SAMO JEDNO** od mogućih mjesta prikazanih na dijagramima u nastavku:
 - lijeva nadlaktica **ili** desna nadlaktica
 - gornji dio lijevog **ili** desnog dijela prsnog koša (**izbjegavati dojke**)
 - lijeva **ili** desna strana gornjeg dijela leđa
 - lijeva **ili** desna strana donjeg dijela leđa

Svaka 24 sata uklonite prethodni flaster prije nego što stavite JEDAN novi flaster na SAMO JEDNO od sljedećih mogućih mjesta.

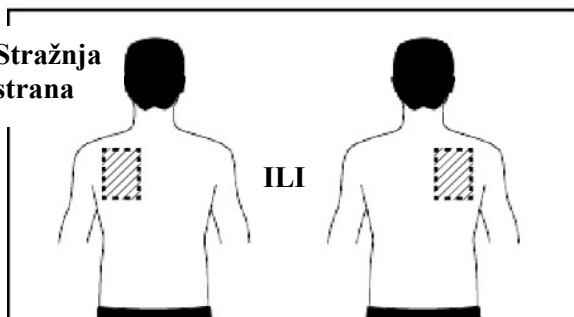
Lijeva ili desna nadlaktica



Lijeva ili desna strana prsnog koša

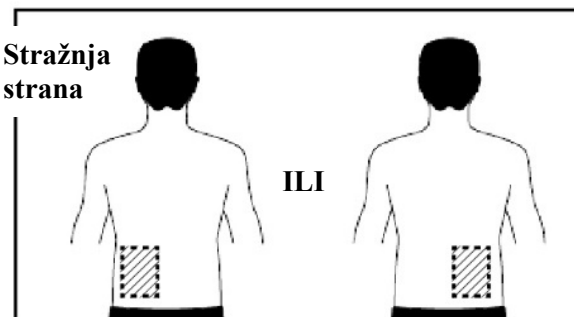


Stražnja strana



Lijeva ili desna gornja leđa

Stražnja strana



Lijeva ili desna donja leđa

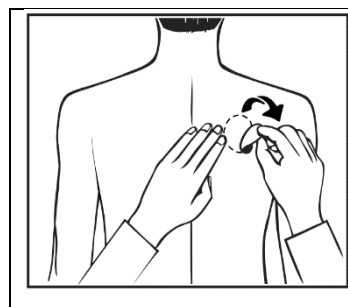
Kada zamjenjujete flaster morate ukloniti flaster od prethodnog dana prije nego što stavite novi, svaki put na drugo mjesto na koži (primjerice, jedan dan na desnu stranu tijela, zatim na lijevu stranu sljedeći dan, te jedan dan na gornji dio tijela, pa na donji dio tijela drugi dan). Nemojte stavljati novi flaster na isto mjesto na koži unutar 14 dana.

Kako staviti Prometax transdermalni flaster

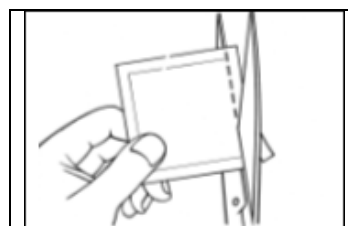
Prometax flasteri su tanki, neprozirni, plastični flasteri koji se lijepe na kožu. Svaki je flaster zapakiran u vrećicu koja ga štiti do trenutka kada ste spremni postaviti ga. Ne otvarajte vrećicu i ne vadite flaster sve do trenutka primjene.

Pažljivo skinite postojeći flaster prije nego što postavite novi.

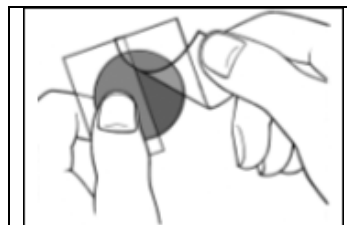
Za bolesnike koji po prvi put počinju liječenje i za bolesnike koji ponovno počinju primjenjivati Prometax nakon prekida liječenja, počnite od druge slike.



- Svaki je flaster zapakiran u vlastitu zaštitnu vrećicu. Vrećicu otvorite tek kada ste spremni postaviti flaster. Škarama prerežite vrećicu uzdužno po točkastoj crti i izvadite flaster iz vrećice.



- Zaštitna folija pokriva ljepljivu stranu flastera. Povucite jednu stranu zaštitne folije i ne dodirujte prstima ljepljivi dio flastera.

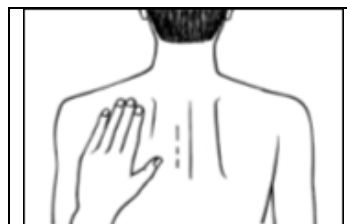


- Stavite ljepljivu stranu flastera na gornji ili donji dio leđa, nadlakticu ili prsa i zatim povucite drugi dio zaštitne folije.



- Zatim dlanom čvrsto pritisnite flaster najmanje 30 sekundi kako biste bili sigurni da su se rubovi dobro zalijepili.

Ako će Vam to pomoći, možete na flaster napisati, primjerice, dan u tjednu tankom kemijskom olovkom.



Flaster je potrebno stalno nostiti dok nije vrijeme da ga zamijenite novim. Možda ćete htjeti isprobati neka druga mjesta za stavljanje novog flastera, kako biste našli ona koja su Vam najugodnija i na kojima odjeća neće trljati flaster.

Kako skinuti Prometax transdermalni flaster

Lagano povucite jedan kraj flastera kako biste ga polako skinuli s kože. Ako Vam je na koži ostalo nešto ljepila, lagano natopite površinu toplom vodom i blagim sapunom ili ga skinite uljem za bebe. Alkohol i druge otapajuće tekućine (skidač laka za nokte ili druga otapala) ne smiju se koristiti.

Operite ruke sapunom i vodom nakon što ste skinuli flaster. U slučaju kontakta s očima ili ako Vam se oči zacrvene nakon rukovanja flasterom, odmah ih isperite s puno vode i zatražite savjet liječnika ako se simptomi ne povuku.

Možete li nositi Prometax transdermalni flaster dok se kupate, plivate ili boravite na suncu?

- Kupanje, plivanje ili tuširanje ne bi trebalo utjecati na flaster. Pazite da se flaster ne odlijepi tijekom tih aktivnosti.
- Ne izlažite flaster vanjskim izvorima topline (npr. prekomjernoj sunčevoj svjetlosti, sauni, solariju) tijekom duljih vremenskih razdoblja.

Što učiniti ako se flaster odlijepi

Ako se flaster odlijepi, stavite novi do kraja dana te ga zamijenite u uobičajeno vrijeme drugi dan.

Kada i koliko dugo koristiti Prometax transdermalni flaster

- Da biste imali koristi od liječenja trebate stavljati novi flaster svaki dan, po mogućnosti u isto doba dana.
- Potrebno je primijeniti samo jedan Prometax flaster koji ćete zamijeniti novim flasterom nakon 24 sata.

Ako uzmete više Prometaxa nego što ste trebali

Ako ste zabunom stavili više od jednog flastera, skinite sve flastere sa svoje kože i obavijestite liječnika da ste slučajno stavili više od jednog flastera. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno uzeli previše Prometaxa su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

Ako ste zaboravili uzeti Prometax

Ako ustanovite da ste zaboravili staviti flaster, odmah ga stavite. Sljedeći flaster možete staviti sljedeći dan u uobičajeno vrijeme. Nemojte staviti dva flastera kako biste nadoknadili propušteni.

Ako prestanete uzimati Prometax

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako prestanete koristiti flaster.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Prometax transdermalni flasteri mogu uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete uzimati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

Odmah skinite flaster i obavijestite Vašeg liječnika, ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava koje mogu postati ozbiljne:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Gubitak apetita
- Osjećaj omaglice
- Osjećaj nemira
- Inkontinencija mokraće (nemogućnost zadržavanja mokraće)
- Infekcija mokraćnog sustava
- Tjeskoba
- Depresija
- Zbunjenost
- Glavobolja
- Gubitak svijesti
- Želučani problemi poput osjećaja mučnine ili povraćanja, proljev
- Žgaravica
- Bol u želucu
- Osip
- Alergijska reakcija na mjestu primjene flastera, kao što su mjehurići ili upala kože
- Osjećaj umora ili slabosti
- Gubitak tjelesne težine
- Vrućica

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca
- Čir na želucu
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)
- Agresija

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- Nehotično padanje

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 ljudi)

- Ukočenost ruku ili nogu i drhtanje ruku

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti – kao što su nevoljno drhtanje, ukočenost i poteškoće pri kretanju
- Upala gušterače – znakovi uključuju ozbiljnu bol u gornjem dijelu trbuha, često praćenu mučninom ili povraćanjem
- Brzi ili neujednačeni otkucaji srca
- Visoki krvni tlak
- Napadaji
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjiva mučnina, povraćanje, umor i gubitak apetita)
- Promijenjene vrijednosti na pretragama koje pokazuju koliko dobro radi jetra
- Osjećaj nemira
- Noćne more
- Pisa sindrom (stanje koje uključuje nevoljno stezanje mišića uz abnormalno savijanje tijela i glave na jednu stranu)
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Drhtanje
- Pospanost
- Osip, svrbež
- Crvenilo kože
- Mjehurići

Odmah skinite flaster i obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava.

Ostale nuspojave zabilježene uz primjenu Prometax kapsula ili oralne otopine, a koje se mogu pojaviti s flasterima:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- Prekomjerno stvaranje sline
- Osjećaj nemira
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje
- Pojačano znojenje

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- Nepravilan srčani ritam (npr. ubrzan rad srca)
- Poteškoće sa snom
- Slučajni padovi

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- Napadaji
- Čir u crijevima
- Bol u prsima – može biti uzrokovan stezanjem srca

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 ljudi)

- Visoki krvni tlak
- Upala gušterače – znakovi uključuju jaku bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Krvarenje u crijevu – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- U nekih je bolesnika koji su imali izrazitu mučninu došlo do pucanja cijevi koja povezuje Vaša usta sa želucem (jednjak)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prometax

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- Čuvati transdermalni flaster u vrećici sve do primjene.
- Ne koristiti flaster koji je oštećen ili ima znakove otvaranja.
- Nakon što skinete flaster presavinite ga na pola tako da su ljepljive strane okrenute prema unutra i pritisnite ih jednu o drugu. Vratite iskorišteni flaster u vrećicu i odložite ga tako da mu djeca nemaju pristup. Ne dodirujte oči prstima i operite ruke sapunom i vodom nakon uklanjanja flastera. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prometax sadrži

- Djelatna tvar je rivastigmin.
 - Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni flasteri: Svaki flaster koji oslobađa 4,6 mg rivastigmina tijekom 24 sata ima površinu 5 cm² i sadrži 9 mg rivastigmina.
 - Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni flasteri: Svaki flaster koji oslobađa 9,5 mg rivastigmina tijekom 24 sata ima površinu 10 cm² i sadrži 18 mg rivastigmina.
 - Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni flasteri: Svaki flaster koji oslobađa 13,3 mg rivastigmina tijekom 24 sata ima površinu 15 cm² i sadrži 27 mg rivastigmina.
- Drugi sastojci su polietilentereftalatni film lakirani, alfa-tokoferol, poli(butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko ulje, dimetikon, poliesterski film obložen fluoropolimerom.

Kako Prometax izgleda i sadržaj pakiranja

Svaki transdermalni flaster je tanak flaster koji se sastoji od tri sloja. Vanjski je sloj bež boje i označen sljedećim oznakama:

- „Prometax“, „4,6 mg/24 h“ i „AMCX“,
- „Prometax“, „9,5 mg/24 h“ i „BHDI“,
- „Prometax“, „13,3 mg/24 h“ i „CNFU“.

Jedan transdermalni flaster zatvoren je u jednu vrećicu. Transdermalni flasteri dostupni su u pakiranjima koja sadrže 7 ili 30 vrećica te u višestrukim pakiranjima koja sadrže 60 ili 90 vrećica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španjolska

Proizvođač

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Almirall, S.A.

Tél/Tel/Тел./Tlf./Τηλ/Sími/Tel./Tlf/Puh: +34 93 291 30 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.