

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prometax 1,5 mg capsule rigide
Prometax 3,0 mg capsule rigide
Prometax 4,5 mg capsule rigide
Prometax 6,0 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prometax 1,5 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

Prometax 3,0 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3,0 mg di rivastigmina.

Prometax 4,5 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

Prometax 6,0 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6,0 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Prometax 1,5 mg capsule rigide

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore giallo e testa di colore giallo, con il marchio "ENA 713 1,5 mg" di colore rosso sul corpo.

Prometax 3,0 mg capsule rigide

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore arancione e testa di colore arancione, con il marchio "ENA 713 3 mg" di colore rosso sul corpo.

Prometax 4,5 mg capsule rigide

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore rosso e testa di colore rosso, con il marchio "ENA 713 4,5 mg" di colore bianco sul corpo.

Prometax 6,0 mg capsule rigide

Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula con corpo di colore arancione e testa di colore rosso, con il marchio "ENA 713 6 mg" di colore rosso sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che controllino regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Posologia

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque un maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con malattia di Parkinson con demenza di grado moderato. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg

due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica da lieve a moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poiché i pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose-dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati; Prometax capsule può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purché siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Prometax nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e coloro che assistono abitualmente i pazienti devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es.

ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di Prometax è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi gravi.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Nei pazienti trattati con alcuni inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, si può verificare prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, principalmente in pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela in pazienti con preesistente o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc o a maggior rischio di sviluppare torsione di punta, come per esempio quelli con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto del miocardio, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, o che assumono in concomitanza medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT e/o torsione di punta. Può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Si raccomanda particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o peggiorare ostruzioni urinarie e crisi epilettiche. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi hanno portato, in alcuni casi, alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni speciali

I pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Prometax può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che interrompano il trattamento a causa di reazioni avverse.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutinina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi beta bloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I beta bloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati ad un rischio maggiore, ma sono state ricevute segnalazioni riferite anche in pazienti in trattamento con altri beta bloccanti. Pertanto si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con beta bloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare prolungamento dell'intervallo QT o torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) segnalate più comunemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse raccolte in pazienti con demenza di Alzheimer trattati con Prometax capsule.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia
Comune	Diminuzione dell'appetito
Non nota	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Incubi
Comune	Agitazione
Comune	Confusione
Comune	Ansia
Non comune	Insonnia
Non comune	Depressione
Molto raro	Allucinazioni
Non nota	Aggressività, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	

Molto comune	Capogiri
Comune	Cefalea
Comune	Sonnolenza
Comune	Tremori
Non comune	Sincope
Raro	Crisi epilettiche
Molto raro	Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson).
Non nota	Pleurotono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache	
Raro	Angina pectoris
Molto raro	Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia)
Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Molto raro	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito
Molto comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Raro	Ulcera gastrica e duodenale
Molto raro	Emorragia gastrointestinale
Molto raro	Pancreatite
Non nota	Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	
Non comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Raro	Rash cutanei
Non nota	Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Malessere
Non comune	Cadute
Esami diagnostici	
Comune	Perdita di peso

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con Prometax cerotti transdermici: delirio, piressia, riduzione dell'appetito, incontinenza urinaria (comune), iperattività psicomotoria (non comune), eritema, orticaria, vescicole, dermatite allergica (non nota).

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con Exelon capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Diminuzione dell'appetito
Comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia
Comune	Ansia
Comune	Irrequietezza
Comune	Allucinazioni visive

Comune	Depressione
Non nota	Aggressività
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Tremori
Comune	Capogiri
Comune	Sonnolenza
Comune	Cefalea
Comune	Malattia di Parkinson (peggioramento)
Comune	Bradicinesia
Comune	Discinesia
Comune	Ipocinesia
Comune	Rigidità a ruota dentata
Non comune	Distonia
Non nota	Pleurotono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache	
Comune	Bradicardia
Non comune	Fibrillazione atriale
Non comune	Blocco atrioventricolare
Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione
Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito
Comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Comune	Ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Non nota	Dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Cadute
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Disturbi dell'andatura
Comune	Andatura parkinsoniana

La seguente ulteriore reazione avversa è stata osservata durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con Prometax cerotti transdermici: agitazione (comune).

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con Prometax, in cui si sono verificati eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson	Prometax N (%)	Placebo N (%)
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)

Malattia di Parkinson (peggioramento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Ipocinesia	1 (0,3)	0
Disturbi del movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Andatura anormale	5 (1,4)	0
Rigidità muscolare	1 (0,3)	0
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0,8)	0
Irrigidimento	1 (0,3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0,3)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

E' stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, crisi epilettiche e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

Gestione

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6–12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)	
	Intent to Treat	Last observation carried forward (Ultima

Misurazione della risposta			osservazione effettuata)	
	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

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

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog (una scala di valutazione della capacità cognitiva), e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

Tabella 5

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + popolazione RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media Basale ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	2,88 ¹			n/a
P verso placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - popolazione LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media Basale ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	3,54 ¹			n/a
P verso placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

² Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio del trattamento relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

Tabella 6

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
ITT + popolazione RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media Basale $\pm$ DS	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Differenza tra i trattamenti aggiustata	4,27 ¹		2,09 ¹	
P verso placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 10-24)	
ITT - popolazione RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media Basale $\pm$ DS	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	4,73 ¹		2,14 ¹	
P verso placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

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

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Prometax in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% $\pm$ 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ¹⁴C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno mostrato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione della funzionalità epatica

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Compromissione della funzionalità renale

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con compromissione della funzionalità renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con compromissione della funzionalità renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il

principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina
Magnesio stearato
Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Silice precipitata
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Gommalacca

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister costituito da un vassoio in PVC trasparente con foglio di copertura azzurro contenente 14 capsule. Ogni scatola contiene 28, 56 o 112 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Prometax 1,5 mg capsule rigide

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg capsule rigide

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg capsule rigide

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg capsule rigide

EU/1/98/092/010-12

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 dicembre 1998
Data del rinnovo più recente: 21 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prometax 2 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 2 mg di rivastigmina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni 3 ml di soluzione orale contengono 3 mg di sodio benzoato (E211).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione limpida di colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che controllino regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Posologia

La rivastigmina soluzione orale va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. La quantità stabilita di soluzione deve essere prelevata dal contenitore utilizzando la siringa dosatrice per somministrazione orale fornita. La rivastigmina soluzione orale può essere assunta direttamente dalla siringa. La soluzione orale e le capsule di rivastigmina possono essere scambiate agli stessi dosaggi.

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti

con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque un maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con malattia di Parkinson con demenza di grado moderato. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica da lieve a moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poiché i pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose-dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati; Prometax soluzione orale può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purché siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Prometax nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di

intensità da lieve a moderata. Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e coloro che assistono abitualmente a pazienti devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di Prometax è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi gravi.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Nei pazienti trattati con alcuni inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, si può verificare prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, principalmente in pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela in pazienti con preesistente o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc o a maggior rischio di sviluppare torsione di punta, come per esempio quelli con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto del miocardio, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, o che assumono in concomitanza medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT e/o torsione di punta. Può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Si raccomanda particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o peggiorare ostruzioni urinarie e crisi epilettiche. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi hanno portato, in alcuni casi, alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni speciali

I pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Prometax può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che interrompano il trattamento a causa di reazioni avverse.

Eccipienti(i) con effetti noti

Uno degli eccipienti presenti in Prometax soluzione orale è il sodio benzoato (E211). L'acido benzoico è un debole irritante della cute, degli occhi e delle membrane mucose.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso

combinato di diversi beta bloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I beta bloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati ad un rischio maggiore, ma sono state ricevute segnalazioni riferite anche in pazienti in trattamento con altri beta bloccanti. Pertanto si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con beta bloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare prolungamento dell'intervallo QT o torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) segnalate più comunemente sono di natura gastrointestinale e

comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse raccolte in pazienti con demenza di Alzheimer trattati con Prometax capsule.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia
Comune	Diminuzione dell'appetito
Non nota	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Incubi
Comune	Agitazione
Comune	Confusione
Comune	Ansia
Non comune	Insonnia
Non comune	Depressione
Molto raro	Allucinazioni
Non nota	Aggressività, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Capogiri
Comune	Cefalea
Comune	Sonnolenza
Comune	Tremori
Non comune	Sincope
Raro	Crisi epilettiche
Molto raro	Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson).
Non nota	Pleurotono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache	
Raro	Angina pectoris
Molto raro	Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia)
Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Molto raro	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito
Molto comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Raro	Ulcera gastrica e duodenale
Molto raro	Emorragia gastrointestinale
Molto raro	Pancreatite

Non nota	Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	
Non comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Raro	Rash cutanei
Non nota	Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Malessere
Non comune	Cadute
Esami diagnostici	
Comune	Perdita di peso

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con Prometax cerotti transdermici: delirio, piressia, riduzione dell'appetito, incontinenza urinaria (comune), iperattività psicomotoria (non comune), eritema, orticaria, vescicole, dermatite allergica (non nota).

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con Exelon capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Diminuzione dell'appetito
Comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia
Comune	Ansia
Comune	Irrequietezza
Comune	Allucinazioni visive
Comune	Depressione
Non nota	Aggressività
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Tremori
Comune	Capogiri
Comune	Sonnolenza
Comune	Cefalea
Comune	Malattia di Parkinson (peggioramento)
Comune	Bradicinesia
Comune	Discinesia
Comune	Ipocinesia
Comune	Rigidità a ruota dentata
Non comune	Distonia
Non nota	Pleurotono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache	
Comune	Bradicardia
Non comune	Fibrillazione atriale
Non comune	Blocco atrioventricolare
Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione
Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea

Molto comune	Vomito
Comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Comune	Ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Non nota	Dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Cadute
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Disturbi dell'andatura
Comune	Andatura parkinsoniana

La seguente ulteriore reazione avversa è stata osservata durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con Prometax cerotti transdermici: agitazione (comune).

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con Prometax, in cui si sono verificati eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson	Prometax N (%)	Placebo N (%)
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)
Malattia di Parkinson (peggioramento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Ipocinesia	1 (0,3)	0
Disturbi del movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Andatura anormale	5 (1,4)	0
Rigidità muscolare	1 (0,3)	0
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0,8)	0
Irrigidimento	1 (0,3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0,3)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

E' stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, crisi epilettiche e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

Gestione

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di

valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6–12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Last observation carried forward (Ultima osservazione effettuata)	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

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

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog (una scala di valutazione della capacità cognitiva), e la

valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

Tabella 5

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + popolazione RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media Basale $\pm$ DS	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	2,88 ¹			n/a
P verso placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - popolazione LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media Basale $\pm$ DS	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	3,54 ¹			n/a
P verso placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

² Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio del trattamento relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

Tabella 6

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
ITT + popolazione RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media Basale $\pm$ DS	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Differenza tra i trattamenti aggiustata	4,27 ¹		2,09 ¹	
P verso placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 10-24)	

ITT - popolazione RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media Basale $\pm$ DS	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Differenza tra i trattamenti aggiustata		4,73 ¹		2,14 ¹
P verso placebo		0,002 ¹		0,010 ¹

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

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

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Prometax in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% $\pm$ 13% circa. L'assunzione di rivastigmina soluzione orale con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 74', riduce i valori di C_{max} del 43% ed aumenta l'AUC di circa il 9%.

Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ¹⁴C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance

orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione della funzionalità epatica

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Compromissione della funzionalità renale

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con compromissione della funzionalità renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con compromissione della funzionalità renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio benzoato (E211)
Acido citrico
Sodio citrato
Chinolina gialla solubile in acqua (E104)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Prometax soluzione orale va usato entro 1 mese dall'apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.

Conservare in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bottiglia di vetro ambrato di tipo III, con copertura di sicurezza a prova di bambino e tubicino di pescaggio collegato al tappo di chiusura del flacone inserito nel collo della bottiglia. Bottiglia da 50 ml o 120 ml. Nella confezione della soluzione orale è presente una siringa dosatrice per somministrazione orale contenuta in un tubo di plastica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La quantità stabilita di soluzione deve essere prelevata dalla bottiglia utilizzando la siringa dosatrice per somministrazione orale fornita.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 dicembre 1998
Data del rinnovo più recente: 21 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico

Ogni cerotto transdermico rilascia 4,6 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 5 cm² contiene 9 mg di rivastigmina.

Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico

Ogni cerotto transdermico rilascia 9,5 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 10 cm² contiene 18 mg di rivastigmina.

Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico

Ogni cerotto transdermico rilascia 13,3 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 15 cm² contiene 27 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico

Ogni cerotto transdermico è sottile, del tipo a matrice, costituito da tre strati. Il lato esterno del film di copertura è beige e marcato con "Prometax", "4.6 mg/24 h" e "AMCX".

Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico

Ogni cerotto transdermico è sottile, del tipo a matrice, costituito da tre strati. Il lato esterno del film di copertura è beige e marcato con "Prometax", "9.5 mg/24 h" e "BHDI".

Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico

Ogni cerotto transdermico è sottile, del tipo a matrice, costituito da tre strati. Il lato esterno del film di copertura è beige e marcato con "Prometax", "13.3 mg/24 h" e "CNFU".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come

per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che somministrano e controllino regolarmente il trattamento.

Posologia

Cerotti transdermici	Cessione di rivastigmina <i>in vivo</i> in 24 ore
Prometax 4,6 mg/24 ore	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 ore	9,5 mg
Prometax 13,3 mg/24 ore	13,3 mg

Dose iniziale

Si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

Dose di mantenimento

Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento se, a giudizio del medico, la dose di 4,6 mg/24 ore risulta ben tollerata, questa deve essere aumentata alla dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico.

Aumento della dose

9,5 mg/24 ore è la dose giornaliera efficace raccomandata, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico. Se ben tollerata e solo dopo un minimo di sei mesi di trattamento alla dose di 9,5 mg/24 ore, il medico può decidere di aumentare la dose a 13,3 mg/24 h nei pazienti che hanno dimostrato un significativo deterioramento cognitivo (es. peggioramento alla MMSE) e/o un declino funzionale (in base al giudizio del medico) durante il trattamento con la dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore (vedere paragrafo 5.1).

Il beneficio clinico di rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente. Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora non sia più evidente un effetto terapeutico alla dose ottimale.

Se si osservano reazioni avverse gastrointestinali, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando queste reazioni avverse si risolvono. Il trattamento con i cerotti transdermici può essere ripreso alla stessa dose se non è stato sospeso per più di tre giorni. In caso contrario, il trattamento deve essere iniziato di nuovo con 4,6 mg/24 ore.

Passaggio dalle capsule o dalla soluzione orale ai cerotti transdermici

Sulla base dei dati di esposizione comparativa tra rivastigmina orale e transdermica (vedere paragrafo 5.2), i pazienti trattati con Prometax capsule o soluzione orale possono passare a Prometax cerotti transdermici nel seguente modo:

- Un paziente che riceve una dose di 3 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 6 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose stabile e ben tollerata di 9 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore. Se la dose orale di 9 mg/die non è stabile e ben tollerata, si raccomanda di passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 12 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore.

Dopo il passaggio ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore, se questi risultano ben tollerati dopo un minimo di quattro settimane di trattamento, la dose di 4,6 mg/24 ore può essere aumentata a

9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

Si raccomanda di applicare il primo cerotto transdermico il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose per via orale.

Popolazioni speciali

- Popolazione pediatrica: Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Prometax nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.
- Pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg: Si deve prestare particolare cautela nell'aumentare la dose oltre la dose efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore nei pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg (vedere paragrafo 4.4). Questi possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che interrompano il trattamento a causa di reazioni avverse.
- Compromissione della funzionalità epatica: Come osservato con le formulazioni orali, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale che si verifica in presenza di compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose-dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Deve essere prestata particolare cautela nel titolare questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- Compromissione della funzionalità renale: Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della schiena (parte superiore o inferiore), della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfregi contro abiti stretti. Non si raccomanda l'applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all'addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.

Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto.

Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione:

- Rimuovere ogni giorno il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo (vedere paragrafo 4.9).
- Sostituire il cerotto con uno nuovo ogni 24 ore. Applicare un solo cerotto alla volta (vedere paragrafo 4.9).
- Premere con decisione il cerotto per almeno 30 secondi con il palmo della mano fino a quando i margini aderiscono bene.
- Se il cerotto si stacca, applicare un nuovo cerotto per il resto del giorno, poi sostituirlo alla stessa ora.
- Il cerotto può essere usato nella vita quotidiana, compreso durante il bagno e quando fa caldo.
- Non esporre il cerotto a fonti di calore esterno (es. forte luce solare, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.
- Il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte, in particolare quando il dosaggio viene variato. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia con 4,6 mg/24 ore.

Errori di utilizzo e di dosaggio del medicinale che hanno determinato sovradosaggio

In seguito ad errori di utilizzo e di dosaggio del medicinale si sono verificate gravi reazioni avverse; in alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione e in rari casi il paziente è deceduto (vedere paragrafo 4.9). Nella maggior parte dei casi in cui si sono verificati errori di utilizzo e di dosaggio, il vecchio cerotto non è stato rimosso quando è stato applicato quello nuovo, oppure sono stati utilizzati più cerotti contemporaneamente. Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione di Prometax cerotto transdermico (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

Perdita di peso

I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso con l'assunzione di inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa. Durante la terapia con Prometax cerotti transdermici il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Bradicardia

Nei pazienti trattati con alcuni inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, si può verificare prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, principalmente in pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela in pazienti con preesistente o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc o a maggior rischio di sviluppare torsione di punta, come per esempio quelli con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto del miocardio, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, o che assumono in concomitanza medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT e/o torsione di punta. Può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Altre reazioni avverse

Si deve prestare attenzione alla prescrizione di Prometax cerotti transdermici:

- a pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o a pazienti predisposti a queste condizioni, in quanto la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni gastriche (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti predisposti a ostruzioni urinarie e crisi epilettiche in quanto i colinomimetici possono causare o peggiorare queste patologie;
- a pazienti con anamnesi di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

Reazioni cutanee al sito di applicazione

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. I pazienti e le persone che assistono abitualmente il paziente devono essere istruiti in merito.

Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Altre avvertenze e precauzioni

La rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali.

Evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato Prometax cerotti transdermici (vedere paragrafo 5.3). Dopo aver rimosso il cerotto, lavare le mani con acqua e sapone. In caso di contatto con gli occhi o se gli occhi si arrossano dopo aver maneggiato il cerotto, sciacquare immediatamente con abbondante acqua e consultare un medico se i sintomi non regrediscono.

Popolazioni speciali

- I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che interrompano il trattamento a causa di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.2). Procedere con una attenta titolazione e monitorare questi pazienti per l'insorgenza di reazioni avverse (es. nausea eccessiva o vomito); in caso di comparsa di queste reazioni avverse considerare un'eventuale riduzione della dose di mantenimento passando al cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore.
- Compromissione della funzionalità epatica: I pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse. La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Deve essere prestata particolare cautela nella titolazione di questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con Prometax cerotti transdermici.

Essendo un inibitore della colinesterasi, rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi beta bloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I beta bloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati ad un rischio maggiore, ma sono state ricevute segnalazioni riferite anche in pazienti in trattamento con altri beta bloccanti. Pertanto si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con beta bloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare prolungamento dell'intervallo QT o torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozone, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina somministrata per via orale e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione per via orale di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina per via orale non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

La somministrazione contemporanea di rivastigmina e di medicinali comunemente prescritti, quali antiacidi, antiemetici, antidiabetici, antipertensivi ad azione centrale, calcioantagonisti, agenti inotropi, antianginosi, antiinfiammatori non steroidei, estrogeni, analgesici, benzodiazepine ed antistaminici, non è stata associata ad un'alterazione della cinetica della rivastigmina o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peri/postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere la capacità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre sincope o delirio. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, nei pazienti con demenza trattati con rivastigmina, la capacità di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni cutanee al sito di applicazione (eritema al sito di applicazione generalmente di intensità da lieve a moderata) sono le reazioni avverse più frequentemente osservate con Prometax cerotto transdermico. Seguono le reazioni avverse gastrointestinali compresi nausea e vomito.

Le reazioni avverse in Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate in 1.670 pazienti con demenza di Alzheimer trattati con Prometax cerotti transdermici in studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati vs. placebo e vs. farmaco attivo, della durata di 24-48 settimane e segnalate nel periodo successivo alla commercializzazione.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Infezioni del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Anoressia, riduzione dell'appetito
Non comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansietà, depressione, delirio, agitazione
Non comune	Aggressività
Non nota	Allucinazioni, irrequietezza, incubi
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, sincope, capogiri
Non comune	Iperattività psicomotoria
Molto raro	Sintomi extrapiramidali
Non nota	Peggioramento della malattia di Parkinson, crisi epilettiche, tremore, sonnolenza, pleurotono (sindrome di Pisa)
Patologie cardiache	
Non comune	Bradycardia
Non nota	Blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia, sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Non nota	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune	Ulcera gastrica

Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non nota	Prurito, eritema, orticaria, vescicole, dermatite allergica (disseminata)
Patologie renali e urinarie	
Comune	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni cutanee al sito di applicazione (es. eritema al sito di applicazione*, prurito al sito di applicazione*, edema al sito di applicazione*, dermatite al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione), condizioni asteniche (es. affaticamento, astenia), piressia, calo ponderale
Raro	Cadute

*In uno studio controllato di 24 settimane condotto su pazienti giapponesi, l'eritema al sito di applicazione, l'edema al sito di applicazione e il prurito al sito di applicazione sono stati riportati con frequenza "molto comune".

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Quando, nello studio controllato vs. placebo sopra menzionato, sono state usate dosi superiori a 13,3 mg/24 ore, si sono osservati insonnia ed insufficienza cardiaca più frequentemente che con 13,3 mg/24 ore o placebo, suggerendo una relazione dose-effetto. Comunque, con Prometax 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici questi eventi non si sono verificati ad una frequenza superiore rispetto al placebo.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate solo con Prometax capsule e soluzione orale e non negli studi clinici con Prometax cerotti transdermici: malessere, confusione, aumento della sudorazione (comune); ulcere duodenali, angina pectoris (raro); emorragia gastrointestinale (molto raro); alcuni casi di vomito grave sono stati associati a rottura esofagea (frequenza non nota).

Irritazione cutanea

Negli studi clinici controllati in doppio cieco, le reazioni cutanee al sito di applicazione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata. L'incidenza delle reazioni cutanee al sito di applicazione che hanno portato all'interruzione del trattamento è risultata $\leq 2,3\%$ in pazienti trattati con Prometax cerotti transdermici. L'incidenza delle reazioni cutanee al sito di applicazione che hanno portato all'interruzione del trattamento è risultata più elevata nella popolazione asiatica, con il 4,9% e l'8,4% nella popolazione rispettivamente cinese e giapponese.

In due studi clinici di 24 settimane, condotti in doppio cieco, controllati vs. placebo ad ogni visita sono state misurate le reazioni cutanee usando una scala di valutazione di irritazione cutanea. Quando osservata in pazienti trattati con Prometax cerotti transdermici, l'irritazione cutanea è risultata generalmente di gravità da molto lieve a lieve. E' stata valutata grave in $\leq 2,2\%$ dei pazienti in questi studi e in $\leq 3,7\%$ dei pazienti trattati con Prometax cerotti transdermici in uno studio giapponese.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale con rivastigmina per via orale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

E' stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, crisi epilettiche e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere. Dopo la commercializzazione e raramente negli studi clinici sono stati riportati casi di sovradosaggio con Prometax cerotti in seguito ad errori di utilizzo/dosaggio (applicazione di più cerotti contemporaneamente).

Gestione

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 3,4 ore e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di togliere immediatamente tutti i cerotti transdermici di Prometax e di non applicarne altri nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via endovenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) nel liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE nel liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina somministrata per via orale è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrati due volte al giorno, corrispondenti alla massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina per via orale l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale è risultata simile all'inibizione dell'attività dell'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

L'efficacia di Prometax cerotti transdermici nei pazienti con demenza di Alzheimer è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane controllato vs. placebo, nella sua fase di estensione in aperto e in uno studio comparativo in doppio cieco della durata di 48 settimane.

Studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane

I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. placebo avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 20. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso di strumenti di valutazione indipendenti e dominio-specifici, utilizzati ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento di 24 settimane. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico, comprensiva anche di quanto riferito dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di eseguire faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro). I risultati delle 24 settimane per i tre strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2

	Prometax cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Prometax capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
ADAS-Cog			
Media Basale $\pm$ DS	(n=248) 27,0 $\pm$ 10,3	(n=253) 27,9 $\pm$ 9,4	(n=281) 28,6 $\pm$ 9,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	-0,6 $\pm$ 6,4	-0,6 $\pm$ 6,2	1,0 $\pm$ 6,8
P verso placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Punteggio medio $\pm$ DS	(n=248) 3,9 $\pm$ 1,20	(n=253) 3,9 $\pm$ 1,25	(n=278) 4,2 $\pm$ 1,26
P verso placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Media Basale $\pm$ DS	(n=247) 50,1 $\pm$ 16,3	(n=254) 49,3 $\pm$ 15,8	(n=281) 49,2 $\pm$ 16,0
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana $\pm$ DS	-0,1 $\pm$ 9,1	-0,5 $\pm$ 9,5	-2,3 $\pm$ 9,4
P verso placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* $p \leq 0,05$ verso placebo

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

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il Paese come fattori e la valutazione basale come covariata. Un cambiamento negativo dell'ADAS-Cog indica miglioramento. Un cambiamento positivo dell'ADCS-ADL indica miglioramento.

² In base al test CMH (test di van Elteren) suddiviso per Paese. Un punteggio ADCS-CGIC < 4 indica miglioramento.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa ricavati dallo studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane sono indicati nella Tabella 3. Un miglioramento clinicamente significativo era stato definito a priori come un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, nessun peggioramento della ADCS-CGIC e nessun peggioramento della ADCS-ADL.

Tabella 3

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)		
	Prometax cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Prometax capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
Miglioramento di almeno 4 punti dell'ADAS-Cog senza peggioramento dell'ADCS-CGIC e dell'ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
P verso placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 verso placebo

Come suggerito da modelli a compartimenti, i cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore hanno mostrato un'esposizione simile a quella fornita da una dose orale di 12 mg/die.

Studio controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane

I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. farmaco attivo avevano al basale un punteggio iniziale al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. Lo studio è stato disegnato per confrontare l'efficacia del cerotto transdermico da 13,3 mg/24 ore con il cerotto transdermico da 9,5 mg/24 ore durante la fase in doppio cieco di 48 settimane in pazienti con malattia di Alzheimer che hanno dimostrato un declino funzionale e cognitivo dopo una fase iniziale di 24-48 settimane di trattamento in aperto alla dose di mantenimento di 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico. Il declino funzionale è stato valutato dallo sperimentatore e il declino cognitivo è stato definito come diminuzione del punteggio al MMSE ≥ 2 punti rispetto alla visita precedente o come diminuzione ≥ 3 punti rispetto la basale. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso della ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva) e della ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) che valutano le attività strumentali che comprendono: la gestione del denaro, la preparazione dei pasti, la capacità di fare acquisti, di orientarsi nell'ambiente circostante e di essere lasciato solo. I risultati delle 48 settimane per i due strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4

Popolazione/Visita			Prometax 15 cm ² N = 265		Prometax 10 cm ² N = 271		Prometax 15 cm ²		Prometax 10 cm ²
			n	Media	n	Media	DLS M	95% IC	p
ADAS-Cog									
LOCF	Basale		264	34,4	268	34,9			
	Doppio cieco- settimana 48	Valore	264	38,5	268	39,7			
		Variazione	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF	Basale		265	27,5	271	25,8			
	Settimana 48	Valore	265	23,1	271	19,6			
		Variazione	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

IC – intervallo di confidenza.

DLSM – difference in least square means.

LOCF – Last Observation Carried Forward.

Punteggi ADAS-Cog: Una differenza negativa nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Prometax 15 cm² rispetto a Prometax 10 cm².

Punteggi ADCS-IADL: Una differenza positiva nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Prometax 15 cm² rispetto a Prometax 10 cm².

N è il numero dei pazienti con una valutazione al basale (ultima valutazione nella fase iniziale in aperto) e con almeno una valutazione successiva al basale (per LOCF).

I valori di DLSM, 95% IC, e p si basano sul modello ANCOVA (analisi della covarianza) aggiustato per il paese e il punteggio basale dell'ADAS-Cog.

* p<0,05

Fonte: Studio D2340-Tabella 11-6 e Tabella 11-7

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Prometax in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della rivastigmina rilasciata da Prometax cerotti transdermici è lento. Dopo la prima applicazione, si osservano concentrazioni plasmatiche rilevabili dopo un arco di tempo di 0,5-1 ora. Dopo 10-16 ore si raggiunge la C_{max}. Dopo il picco, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono lentamente per il rimanente periodo di applicazione di 24 ore. Con applicazioni multiple (come avviene allo *steady state*), dopo che il precedente cerotto transdermico è stato sostituito da uno nuovo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono dapprima lentamente per circa 40 minuti in media, fino a quando l'assorbimento dal cerotto transdermico appena applicato diventa più veloce dell'eliminazione ed i livelli plasmatici iniziano nuovamente ad aumentare fino a raggiungere un nuovo picco all'8^a ora circa. Allo *steady state*, i livelli di valle sono il 50% circa dei livelli di picco, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale, a seguito della quale le concentrazioni scendono praticamente a zero nell'intervallo tra le dosi. Sebbene in modo meno pronunciato che con la formulazione orale, l'esposizione alla rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta in maniera sovraproporzionale (di un fattore di 2,6 e 4,9) passando da 4,6 mg/24 ore a 9,5 mg/24 ore e a 13,3 mg/24 ore rispettivamente. L'indice di fluttuazione (IF), una misura della differenza relativa tra le concentrazioni al picco e a valle ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}), è risultata di 0,58 per Prometax 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici, 0,77 per Prometax 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici e 0,72 per Prometax 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici, dimostrando così una fluttuazione molto minore tra le concentrazioni al picco e a valle rispetto a quella ottenuta con la formulazione orale (IF = 3,96 (6 mg/die) e 4,15 (12 mg/die)).

La dose di rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici nelle 24 ore (mg/24 ore) non può essere direttamente equiparata alla quantità (mg) di rivastigmina contenuta in una capsula per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche prodotte nelle 24 ore.

La variabilità tra soggetti per i parametri farmacocinetici della rivastigmina in dose singola (normalizzata per dose/kg di peso corporeo) è risultata del 43% (C_{max}) e del 49% (AUC_{0-24h}) in seguito alla somministrazione transdermica, in confronto rispettivamente al 74% e al 103% della forma orale. La variabilità tra-pazienti in uno studio allo *steady-state* nella demenza di Alzheimer è stata al massimo del 45% (C_{max}) e del 43% (AUC_{0-24h}) in seguito all'applicazione del cerotto transdermico, e del 71% e 73%, rispettivamente in seguito a somministrazione orale.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer è stata osservata una relazione tra l'esposizione al principio attivo allo *steady state* (rivastigmina e metabolita NAP226-90) ed il peso corporeo. Le concentrazioni di rivastigmina allo *steady state* in un paziente con peso corporeo di 35 kg sarebbero circa doppie se confrontate con quelle di un paziente con peso corporeo di 65 kg, mentre per un paziente con peso corporeo di 100 kg le concentrazioni sarebbero pressappoco dimezzate. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione al principio attivo suggerisce, nella fase di titolazione, una speciale attenzione per i pazienti con peso corporeo molto basso (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione (AUC_{∞}) alla rivastigmina (e al metabolita NAP266-90) è risultata superiore quando il cerotto transdermico veniva applicato alla parte superiore della schiena, del torace o del braccio e del 20-30% circa inferiore quando veniva applicato all'addome o alla coscia.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer non è stato osservato un rilevante accumulo di rivastigmina o del metabolita NAP266-90 nel plasma, ad eccezione del fatto che i livelli plasmatici del secondo giorno di trattamento con i cerotti transdermici sono risultati superiori a quelli del primo.

Distribuzione

La rivastigmina si lega debolmente alle proteine plasmatiche (circa il 40%). Essa attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso con un'apparente emivita di eliminazione plasmatica di circa 3,4 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico. L'eliminazione è risultata limitata dalla velocità di assorbimento (cinetica flip-flop), fatto che spiega un $t_{1/2}$ più lungo (3,4 ore) in seguito alla somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale o intravenosa (da 1,4 a 1,7 ore). Il metabolismo porta al metabolita NAP226-90, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. *In vitro*, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi *in vitro* e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione endovenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione endovenosa di 2,7 mg, coerentemente alla farmacocinetica non lineare, sovrapporzionale della rivastigmina, causata dalla saturazione della sua eliminazione.

Il rapporto delle AUC_{∞} metabolita-farmaco è risultato circa 0,7 dopo somministrazione transdermica, rispetto a 3,5 dopo somministrazione orale, rivelando che la quota di metabolizzazione è molto minore in seguito a somministrazione transdermica, rispetto a quella orale. In seguito all'applicazione di un cerotto transdermico si forma meno NAP226-90, probabilmente a causa della mancanza di metabolismo presistemico (primo passaggio epatico), contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale.

Eliminazione

Tracce di rivastigmina immodificata sono state rilevate nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione dopo somministrazione transdermica. Dopo la somministrazione di ^{14}C -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto con le feci.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani

L'età non influenza l'esposizione alla rivastigmina nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con Prometax cerotti transdermici.

Compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi con Prometax cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} della rivastigmina sono risultati del 60% circa più elevati e i valori di AUC più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 3 mg o 6 mg, la clearance media della rivastigmina è risultata approssimativamente inferiore del 46-63% nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (n = 10, punteggio Child-Pugh 5-12, confermato dalla biopsia) rispetto ai volontari sani (n = 10).

Compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi con Prometax cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità renale. Sulla base dell'analisi di popolazione, la clearance della creatinina non ha mostrato alcun chiaro effetto sulle concentrazioni allo steady-state della rivastigmina o dei suoi metaboliti. Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute per via orale e topica condotti su topi, ratti, conigli, cani e cavie hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati, la somministrazione orale e topica negli studi sugli animali è stata limitata.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani ad una dose superiore di 10^4 volte la dose prevista per la somministrazione in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi per via orale e topica nei topi e negli studi per via orale nei ratti alla dose massima tollerata. L'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti è stata approssimativamente equivalente all'esposizione nell'uomo con le massime dosi di rivastigmina capsule e cerotti transdermici.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in femmine di ratto e coniglio gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole. Non sono stati eseguiti specifici studi dermatologici in animali gravidi.

I cerotti transdermici di rivastigmina non sono risultati fototossici e sono stati considerati non-sensibilizzanti. In alcuni altri studi di tossicità dermica è stato osservato un lieve effetto irritante sulla cute degli animali da laboratorio, compresi i controlli. Ciò può indicare una potenziale induzione di lieve eritema nei pazienti, causata da Prometax cerotti transdermici.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose. Pertanto, il paziente e la persona che assiste abitualmente il paziente devono evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Film di copertura

Film di polietilene tereftalato, laccato

Matrice con principio attivo

Alfa-tocoferolo

Poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato)

Copolimero acrilico

Matrice adesiva

Alfa-tocoferolo

Olio di silicone

Dimeticone

Lamina di rilascio

Film di poliestere, rivestito da fluoropolimero

6.2 Incompatibilità

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non applicare creme, lozioni o polveri sull'area cutanea dove sarà applicato il medicinale.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere il cerotto transdermico nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I cerotti transdermici di Prometax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² e 27 mg/15 cm² sono confezionati singolarmente in bustine a prova di bambino, saldate a caldo, costituite da un materiale multilaminato (carta/PET/alu/PAN) composto da carta/ polietilene tereftalato /alluminio/poliacrilonitrile (PAN) oppure in bustine a prova di bambino, saldate a caldo, costituite da un materiale multilaminato (carta/PET/PE/alu/PA) composto da carta/polietilene tereftalato/polietilene/alluminio/poliammide.

Sono disponibili confezioni contenenti 7 o 30 bustine e confezioni multiple contenenti 60 o 90 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo essere stati usati, i cerotti transdermici devono essere piegati a metà con le parti adesive all'interno, messi nella bustina originale ed eliminati in modo sicuro e fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Tutti i cerotti transdermici usati o inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o riportati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico

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

Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico

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

Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 dicembre 1998
Data del rinnovo più recente: 21 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Capsula rigida

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Soluzione orale

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Cerotto transdermico

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio in ciascun Stato membro deve concordare con le proprie autorità competenti la versione finale del materiale educativo.

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio, dopo aver discusso e concordato con le autorità competenti in ciascun Stato membro dove Prometax cerotto è commercializzato, deve assicurare che a tutti i medici che intendono prescrivere Prometax cerotto sia fornito un materiale informativo contenente i seguenti elementi:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Promemoria per il paziente
- Istruzioni per fornire il promemoria per il paziente ai pazienti e a chi si prende cura di loro

Il promemoria per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.
- Solo un cerotto al giorno.
- Non tagliare il cerotto a pezzi.
- Premere con decisione il cerotto con il palmo della mano per almeno 30 secondi.
- Come usare il promemoria per il paziente per registrare l'applicazione e la rimozione del cerotto.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PIEGHEVOLE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 1,5 mg capsule rigide
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 capsula contiene 1,5 mg di rivastigmina presente come rivastigmina idrogeno tartrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/001	28 capsule rigide
EU/1/98/092/002	56 capsule rigide
EU/1/98/092/003	112 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prometax 1,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 1,5 mg capsule rigide
rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall, S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PIEGHEVOLE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 3,0 mg capsule rigide
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 capsula contiene 3,0 mg di rivastigmina presente come rivastigmina idrogeno tartrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/004	28 capsule rigide
EU/1/98/092/005	56 capsule rigide
EU/1/98/092/006	112 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prometax 3,0 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 3,0 mg capsule rigide
rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall, S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PIEGHEVOLE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 4,5 mg capsule rigide
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 capsula contiene 4,5 mg di rivastigmina presente come rivastigmina idrogeno tartrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/007	28 capsule rigide
EU/1/98/092/008	56 capsule rigide
EU/1/98/092/009	112 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prometax 4,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 4,5 mg capsule rigide
rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall, S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PIEGHEVOLE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 6,0 mg capsule rigide
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 capsula contiene 6,0 mg di rivastigmina presente come rivastigmina idrogeno tartrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/010	28 capsule rigide
EU/1/98/092/011	56 capsule rigide
EU/1/98/092/012	112 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prometax 6,0 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 6,0 mg capsule rigide
rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall, S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE E ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prometax 2 mg/ml soluzione orale
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml contiene 2 mg di rivastigmina presente come rivastigmina idrogeno tartrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio benzoato (E211), acido citrico, sodio citrato, colorante giallo di chinolina (E104) e acqua purificata.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

50 ml

120 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare Prometax soluzione orale entro 1 mese dall'apertura del flacone.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.
Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Prometax 2 mg/ml [solo scatola pieghevole]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [solo scatola pieghevole]

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC [solo scatola pieghevole]
SN [solo scatola pieghevole]
NN [solo scatola pieghevole]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER LA CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 5 cm² contiene 9 mg di rivastigmina e rilascia 4,6 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 cerotti transdermici
30 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/019	7 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Prometax 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER LA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 5 cm² contiene 9 mg di rivastigmina e rilascia 4,6 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato, laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 cerotti transdermici. Componente di una confezione multipla. Non vendibile singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/021	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prometax 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 5 cm² contiene 9 mg di rivastigmina e rilascia 4,6 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato, laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 60 (2 scatole da 30) cerotti transdermici.
Confezione multipla: 90 (3 scatole da 30) cerotti transdermici.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/021	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Prometax 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 cerotto transdermico per bustina

6. ALTRO

Applicare un cerotto al giorno. Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER LA CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 10 cm² contiene 18 mg di rivastigmina e rilascia 9,5 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 cerotti transdermici
30 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/023	7 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Prometax 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER LA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 10 cm² contiene 18 mg di rivastigmina e rilascia 9,5 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato, laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 cerotti transdermici. Componente di una confezione multipla. Non vendibile singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/025	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prometax 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 10 cm² contiene 18 mg di rivastigmina e rilascia 9,5 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato, laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 60 (2 scatole da 30) cerotti transdermici.
Confezione multipla: 90 (3 scatole da 30) cerotti transdermici.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/025	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Prometax 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 cerotto transdermico per bustina

6. ALTRO

Applicare un cerotto al giorno. Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER LA CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 15 cm² contiene 27 mg di rivastigmina e rilascia 13,3 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 cerotti transdermici
30 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/027	7 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Prometax 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER LA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 15 cm² contiene 27 mg di rivastigmina e rilascia 13,3 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato, laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 cerotti transdermici. Componente di una confezione multipla. Non vendibile singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/029	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prometax 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 cerotto transdermico da 15 cm² contiene 27 mg di rivastigmina e rilascia 13,3 mg/24 ore.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: film di polietilene tereftalato, laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 60 (2 scatole da 30) cerotti transdermici.
Confezione multipla: 90 (3 scatole da 30) cerotti transdermici.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il cerotto nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/092/029	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 cerotti transdermici (bustina: carta/PET/PE/alu/PA)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Prometax 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso transdermico

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 cerotto transdermico per bustina

6. ALTRO

Applicare un cerotto al giorno. Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Prometax 1,5 mg capsule rigide

Prometax 3,0 mg capsule rigide

Prometax 4,5 mg capsule rigide

Prometax 6,0 mg capsule rigide

rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Prometax e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Prometax
3. Come prendere Prometax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prometax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Prometax e a cosa serve

Prometax contiene il principio attivo rivastigmina.

Rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori delle colinesterasi. Nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, alcune cellule del cervello muoiono, determinando bassi livelli di acetilcolina (una sostanza che permette alle cellule nervose di comunicare tra loro). Rivastigmina agisce bloccando gli enzimi che decompongono l'acetilcolina: acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Prometax fa aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, migliorando i sintomi della malattia di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson.

Prometax è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderato, un disturbo progressivo del sistema nervoso centrale che gradualmente interessa la memoria, la capacità di apprendimento e il comportamento. Le capsule rigide e la soluzione orale sono anche utilizzate per il trattamento della demenza in pazienti adulti con malattia di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Prometax

Non prenda Prometax

- se è allergico a rivastigmina (il principio attivo di Prometax) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se usando il cerotto ha avuto una reazione cutanea che si estendeva oltre la zona in cui era stato applicato il cerotto, se ha avuto una reazione locale più intensa (come vescicole, aumento dell'infiammazione cutanea, gonfiore) che non migliorava nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Prometax.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Prometax:

- se ha oppure ha mai avuto una condizione cardiaca come battito cardiaco irregolare o lento, prolungamento dell'intervallo QTc, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta, o ha un basso livello di potassio o magnesio nel sangue.
- se ha oppure ha mai avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha mai avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha mai avuto convulsioni (crisi epilettiche).
- se ha oppure ha mai avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità renale.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità del fegato.
- se soffre di tremori.
- se pesa poco.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Prometax per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Prometax nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Prometax

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Prometax non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali che hanno effetti simili. Prometax può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Prometax non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Prometax, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè Prometax può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando Prometax viene assunto insieme a beta bloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

Si raccomanda cautela quando Prometax viene assunto insieme ad altri medicinali che possono influenzare il ritmo cardiaco o il sistema elettrico del cuore (prolungamento dell'intervallo QT).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza, i benefici dell'uso di Prometax devono essere valutati in confronto ai possibili effetti sul nascituro. Prometax non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Non deve allattare durante il trattamento con Prometax.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Prometax può causare capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assonnato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

3. Come prendere Prometax

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Come iniziare il trattamento

Il medico le dirà quale dose di Prometax prendere.

- Il trattamento inizia generalmente con una dose bassa.
- Il medico aumenterà lentamente la dose sulla base della risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è 6,0 mg due volte al giorno.

Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha preso Prometax per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

Assunzione del medicinale

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Prometax.
- Per trarre vantaggio dal trattamento, prenda il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Prometax due volte al giorno, alla mattina e alla sera, con del cibo.
- Assuma le capsule intere con una bevanda.
- Non apra o rompa le capsule.

Se prende più Prometax di quanto deve

Se per errore prende più Prometax di quanto deve, informi il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Prometax hanno manifestato sensazione di nausea, vomito, diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di prendere Prometax

Se scopre di aver dimenticato di prendere la dose di Prometax, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il corpo si abitua al medicinale.

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito

- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea o vomito, diarrea

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansietà
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione
- Perdita di appetito
- Incubi
- Sonnolenza

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del fegato

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni (crisi epilettiche)
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Pressione sanguigna alta
- Infezione delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas - si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare
- Sindrome di Pisa (una condizione che comporta contrazione muscolare involontaria con flessione anomala del corpo e della testa verso un lato)

Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Tremori
- Cadute accidentali

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Depressione
- Pressione sanguigna alta

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti
- Pressione sanguigna bassa

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome di Pisa (una condizione che comporta contrazione muscolare involontaria con flessione anomala del corpo e della testa verso un lato)
- Eruzione cutanea

Altri effetti indesiderati osservati con Prometax cerotti transdermici e che possono manifestarsi con le capsule:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità a trattenere adeguatamente l'urina)

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Iperattività (elevato livello di attività, irrequietezza)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche al sito di applicazione del cerotto, come vescicole o infiammazione della pelle

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Prometax

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Prometax

- Il principio attivo è rivastigmina idrogeno tartrato.
- Gli altri componenti sono ipromellosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), titanio diossido (E171) e gommalacca.

Ciascuna capsula di Prometax 1,5 mg contiene 1,5 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Prometax 3,0 mg contiene 3,0 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Prometax 4,5 mg contiene 4,5 mg di rivastigmina.

Ciascuna capsula di Prometax 6,0 mg contiene 6,0 mg di rivastigmina.

Descrizione dell'aspetto di Prometax e contenuto della confezione

- Prometax 1,5 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa gialla ed un corpo giallo, con una scritta rossa "ENA 713 1,5 mg" sul corpo.
- Prometax 3,0 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa arancione ed un corpo arancione, con una scritta rossa "ENA 713 3 mg" sul corpo.
- Prometax 4,5 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa rossa ed un corpo rosso, con una scritta bianca "ENA 713 4,5 mg" sul corpo.
- Prometax 6,0 mg capsule rigide, che contiene una polvere da quasi bianca a leggermente gialla, ha una testa rossa ed un corpo arancione, con una scritta rossa "ENA 713 6 mg" sul corpo.

Prometax capsule rigide sono confezionate in blister disponibili in tre diversi astucci (28, 56 o 112 capsule), ma è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Prometax 2 mg/ml soluzione orale rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Prometax e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Prometax
3. Come prendere Prometax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prometax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Prometax e a cosa serve

Prometax contiene il principio attivo rivastigmina.

Rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori delle colinesterasi. Nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, alcune cellule del cervello muoiono, determinando bassi livelli di acetilcolina (una sostanza che permette alle cellule nervose di comunicare tra loro). Rivastigmina agisce bloccando gli enzimi che decompongono l'acetilcolina: acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Prometax fa aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, migliorando i sintomi della malattia di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson.

Prometax è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderato, un disturbo progressivo del sistema nervoso centrale che gradualmente interessa la memoria, la capacità di apprendimento e il comportamento. Le capsule rigide e la soluzione orale sono anche utilizzate per il trattamento della demenza in pazienti adulti con malattia di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Prometax

Non prenda Prometax

- se è allergico a rivastigmina (il principio attivo di Prometax) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se usando il cerotto ha avuto una reazione cutanea che si estendeva oltre la zona in cui era stato applicato il cerotto, se ha avuto una reazione locale più intensa (come vescicole, aumento dell'infiammazione cutanea, gonfiore) che non migliorava nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Prometax.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Prometax:

- se ha oppure ha mai avuto una condizione cardiaca come battito cardiaco irregolare o lento,

prolungamento dell'intervallo QTc, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta, o ha un basso livello di potassio o magnesio nel sangue.

- se ha oppure ha mai avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha mai avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha mai avuto convulsioni (crisi epilettiche).
- se ha oppure ha mai avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità renale.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità del fegato.
- se soffre di tremori.
- se pesa poco.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Prometax per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Prometax nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Prometax

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Prometax non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali che hanno effetti simili. Prometax può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Prometax non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Prometax, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè Prometax può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando Prometax viene assunto insieme a beta bloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

Si raccomanda cautela quando Prometax viene assunto insieme ad altri medicinali che possono influenzare il ritmo cardiaco o il sistema elettrico del cuore (prolungamento dell'intervallo QT).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza, i benefici dell'uso di Prometax devono essere valutati in confronto ai possibili effetti sul nascituro. Prometax non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Non deve allattare durante il trattamento con Prometax.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di

sicurezza. Prometax può causare capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assonnato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

Prometax contiene sodio benzoato (E211) e sodio

Uno degli ingredienti inattivi di Prometax soluzione orale è il sodio benzoato (E211). L'acido benzoico è debolmente irritante per la pelle, gli occhi e le mucose. Questo medicinale contiene 3 mg di sodio benzoato (E211) per ogni 3 ml di soluzione orale

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Prometax

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Come iniziare il trattamento

Il medico le dirà quale dose di Prometax prendere.

- Il trattamento inizia generalmente con una dose bassa.
- Il medico aumenterà lentamente la dose sulla base della risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è 6,0 mg due volte al giorno.

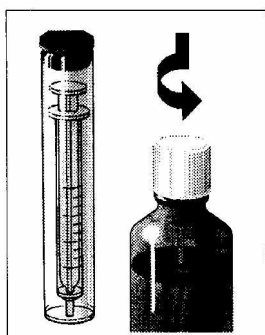
Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha preso Prometax per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

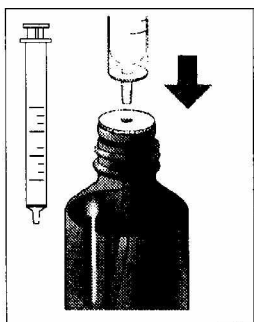
Assunzione del medicinale

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Prometax.
- Per trarre vantaggio dal trattamento, prenda il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Prometax due volte al giorno, alla mattina e alla sera, con del cibo.

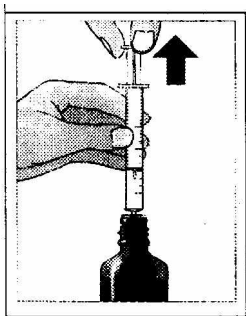
Come usare questo medicinale



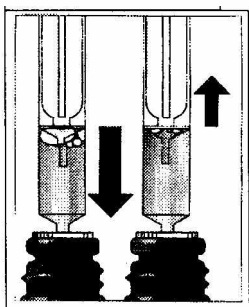
1. Preparazione del flacone e della siringa
 - Togliere la siringa dal tubo protettivo.
 - Per aprire il flacone, premere e ruotare il tappo di sicurezza.



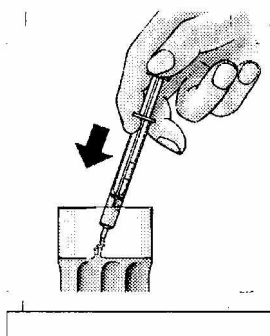
2. Inserimento della siringa nel flacone
 - Spingere l'ugello della siringa nel foro del sigillo bianco.



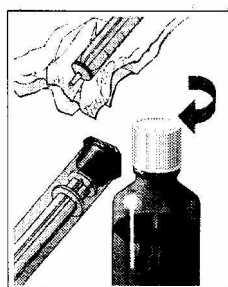
3. Riempimento della siringa
 - Sollevare lo stantuffo fino a raggiungere la tacca corrispondente alla dose che il medico le ha prescritto.



4. Rimozione delle bolle
 - Spingere e sollevare lo stantuffo alcune volte per eliminare eventuali bolle di grandi dimensioni.
 - Qualche bolla di piccola dimensione non è preoccupante e non influenza in alcun modo il corretto dosaggio.
 - Verificare che la dose sia ancora corretta.
 - Togliere quindi la siringa dal flacone.



5. Assunzione del medicinale
 - Bere il medicinale direttamente dalla siringa.
 - E' possibile anche miscelare il medicinale in un bicchiere con poca acqua. Mescolare e bere tutta la miscela.



6. Dopo l'utilizzo della siringa
 - Strofinare l'esterno della siringa con un fazzoletto di carta pulito.
 - Riporre quindi la siringa nel tubo protettivo.
 - Rimettere il tappo di sicurezza sul flacone per chiuderlo.

Se prende più Prometax di quanto deve

Se per errore prende più Prometax di quanto deve, informi il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Prometax hanno manifestato sensazione di nausea, vomito, diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di prendere Prometax

Se scopre di aver dimenticato di prendere la dose di Prometax, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il corpo si abitua al medicinale.

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea o vomito, diarrea

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansietà
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione
- Perdita di appetito
- Incubi
- Sonnolenza

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del fegato

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni (crisi epilettiche)
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Pressione sanguigna alta
- Infezione delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)

- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare
- Sindrome di Pisa (una condizione che comporta contrazione muscolare involontaria con flessione anomala del corpo e della testa verso un lato)

Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Tremori
- Cadute accidentali

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Depressione
- Pressione sanguigna alta

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti
- Pressione sanguigna bassa

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome di Pisa (una condizione che comporta contrazione muscolare involontaria con flessione anomala del corpo e della testa verso un lato)
- Eruzione cutanea

Altri effetti indesiderati osservati con Prometax cerotti transdermici e che possono manifestarsi con la soluzione orale:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità a trattenere adeguatamente l'urina)

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Iperattività (elevato livello di attività, irrequietezza)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche al sito di applicazione del cerotto, come vescicole o infiammazione della pelle

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Prometax

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare.
- Conservare in posizione verticale.
- Usare Prometax soluzione orale entro 1 mese dall'apertura del flacone.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Prometax

- Il principio attivo è rivastigmina idrogeno tartrato. Ogni ml contiene un quantitativo di rivastigmina idrogeno tartrato corrispondente a 2,0 mg di rivastigmina base.
- Gli altri componenti sono sodio benzoato (E211), acido citrico, sodio citrato, colorante giallo di chinolina (E104) e acqua purificata.

Descrizione dell'aspetto di Prometax e contenuto della confezione

Prometax soluzione orale è disponibile in flacone di vetro ambrato con tappo di sicurezza, sigillo, tubo pescante e pistone autoallineante, contenente 50 ml o 120 ml di una soluzione gialla, limpida. La soluzione orale è confezionata con una siringa dosatrice orale contenuta in un tubo di plastica.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Prometax 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
Prometax 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
Prometax 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Prometax e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Prometax
3. Come usare Prometax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prometax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Prometax e a cosa serve

Prometax contiene il principio attivo rivastigmina.

Rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori delle colinesterasi. Nei pazienti con demenza di Alzheimer, alcune cellule del cervello muoiono, determinando bassi livelli di acetilcolina (una sostanza che permette alle cellule nervose di comunicare tra loro). Rivastigmina agisce bloccando gli enzimi che decompongono l'acetilcolina: acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi Prometax fa aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, migliorando i sintomi della malattia di Alzheimer.

Prometax è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderato, un disturbo progressivo del sistema nervoso centrale che gradualmente interessa la memoria, la capacità di apprendimento e il comportamento.

2. Cosa deve sapere prima di usare Prometax

Non usi Prometax

- se è allergico a rivastigmina (il principio attivo di Prometax) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha già avuto una reazione allergica a medicinali di tipo simile (derivati del carbammato).
- se usando il cerotto ha avuto una reazione cutanea che si estendeva oltre la zona in cui era stato applicato il cerotto, se ha avuto una reazione locale più intensa (come vescicole, aumento dell'infiammazione cutanea, gonfiore) che non migliorava nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non applichi Prometax cerotti transdermici.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Prometax:

- se ha oppure ha mai avuto una condizione cardiaca come battito cardiaco irregolare o lento, prolungamento dell'intervallo QTc, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta, o ha un basso livello di potassio o magnesio nel sangue.
- se ha oppure ha mai avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha mai avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha mai avuto convulsioni (crisi epilettiche).
- se ha oppure ha mai avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se soffre di tremori.
- se ha un basso peso corporeo.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).
- se ha alterazioni della funzionalità del fegato.

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha applicato un cerotto per più di tre giorni, consulti il medico prima di applicare quello successivo.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Prometax nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Prometax

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Prometax non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali che hanno effetti simili. Prometax può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Prometax cerotto non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Prometax, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè Prometax può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando Prometax cerotto viene assunto insieme a beta bloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

Si raccomanda cautela quando Prometax viene assunto insieme ad altri medicinali che possono influenzare il ritmo cardiaco o il sistema elettrico del cuore (prolungamento dell'intervallo QT).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza, i benefici dell'uso di Prometax devono essere valutati in confronto ai possibili effetti sul nascituro. Prometax non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Non deve allattare durante il trattamento con Prometax cerotti transdermici.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Prometax cerotti transdermici può causare svenimenti o grave confusione. Se si sente svenire o si sente confuso, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

3. Come usare Prometax

Usi Prometax cerotti transdermici seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

IMPORTANTE:

- **Togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne UNO nuovo.**
- **Solo un cerotto al giorno.**
- **Non tagliare il cerotto a pezzi.**
- **Premere con decisione il cerotto con il palmo della mano per almeno 30 secondi.**

Come iniziare il trattamento

Il medico le dirà quale Prometax cerotto transdermico è più adatto a lei.

- Il trattamento inizia generalmente con Prometax 4,6 mg/24 ore.
 - Il normale dosaggio giornaliero raccomandato è Prometax 9,5 mg/24 ore. Se ben tollerato, il medico può prendere in considerazione la possibilità di aumentare la dose a 13,3 mg/24 ore.
 - Applichi un solo Prometax cerotto alla volta e sostituisca il cerotto con uno nuovo ogni 24 ore.
- Durante il trattamento il medico potrà variare la dose per adeguarla alle sue necessità individuali.

Se non ha applicato un cerotto per più di tre giorni, non applichi il successivo prima di aver consultato il medico. Si può riprendere il trattamento con i cerotti transdermici alla stessa dose se la terapia non è stata interrotta per più di 3 giorni; in alternativa il medico le farà iniziare nuovamente il trattamento con Prometax 4,6 mg/24 ore.

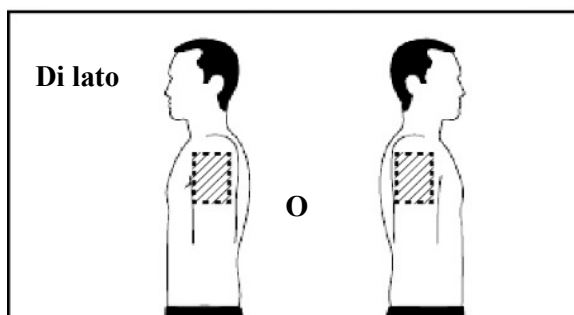
Prometax può essere usato contemporaneamente all'assunzione di cibi, bevande e alcolici.

Dove applicare Prometax cerotto transdermico

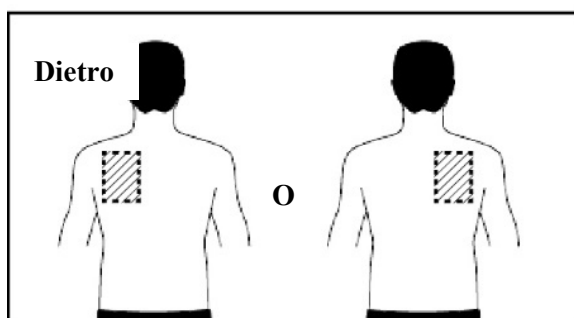
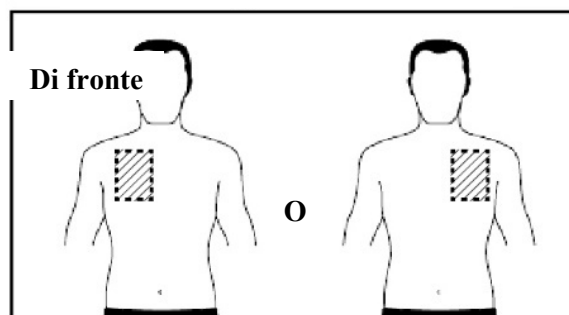
- Prima di applicare un cerotto, si assicuri che la pelle sia pulita, asciutta e priva di peli, priva di polveri, oli, idratanti o lozioni che possono impedire al cerotto di aderire correttamente alla pelle, che deve essere senza tagli, eruzioni cutanee e/o irritazioni.
- **Rimuovere attentamente qualsiasi cerotto prima di applicarne uno nuovo.** Avere più cerotti sulla pelle potrebbe esporla ad un'eccessiva quantità di medicinale che potrebbe essere potenzialmente pericolosa.
- Applicare **UN SOLO** cerotto al giorno su **UNA SOLA** delle possibili sedi evidenziate nelle figure di seguito:
 - parte superiore del braccio sinistro **o** parte superiore del braccio destro
 - parte superiore sinistra del torace **o** parte superiore destra del torace (**evitare il seno**)
 - parte superiore sinistra della schiena **o** parte superiore destra della schiena
 - parte inferiore sinistra della schiena **o** parte inferiore destra della schiena

Ogni 24 ore togliere il cerotto precedente prima di metterne UNO nuovo su UNA SOLA delle seguenti possibili sedi.

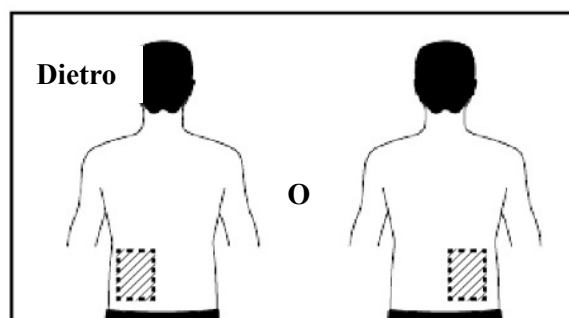
Braccio superiore sinistro o destro



Lato sinistro o destro del torace



Parte alta della schiena sinistra o destra



Parte bassa della schiena sinistra o destra

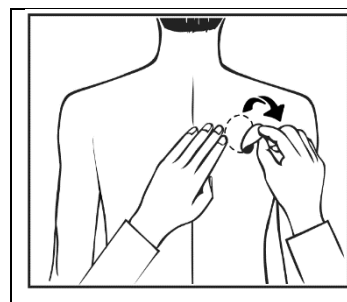
Quando si cambia il cerotto, si deve togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo ogni volta in un punto diverso (per esempio, sulla parte destra del corpo un giorno e sulla parte sinistra il giorno successivo, sulla parte superiore del corpo un giorno e sulla parte inferiore il giorno successivo). Non applicare per la seconda volta un nuovo cerotto nello stesso punto prima che siano trascorsi 14 giorni.

Come applicare Prometax cerotto transdermico

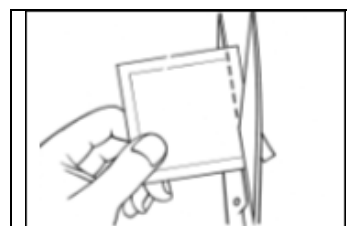
I cerotti di Prometax sono sottili, opachi, di materiale plastico che si attacca alla pelle. Ogni cerotto è sigillato in una bustina che lo protegge fino al momento di utilizzarlo. Non aprire la bustina od asportare il cerotto fino al momento appena precedente l'applicazione.

Togliere con attenzione il cerotto già presente prima di applicarne uno nuovo.

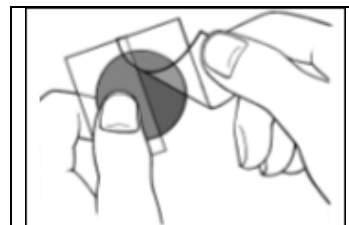
Per i pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta e per i pazienti che riprendono il trattamento con Prometax dopo un'interruzione, si prega di partire dalla istruzioni riportate sotto accanto alla seconda immagine.



- Ogni cerotto è sigillato nella sua bustina protettiva. Deve aprire la bustina solo quando è pronto per applicare il cerotto. Tagliare con le forbici la bustina lungo la linea tratteggiata ed estrarre il cerotto dalla bustina.



- Una lamina protettiva copre il lato adesivo del cerotto. Staccare un lato della lamina protettiva e non toccare con le dita la parte adesiva del cerotto.



- Appoggiare il lato adesivo del cerotto sulla parte superiore o inferiore della schiena, sulla parte superiore del braccio o sul torace, quindi rimuovere il secondo lato della lamina protettiva.



- Premere con decisione il cerotto con il palmo della mano per almeno 30 secondi, assicurandosi che i margini aderiscano bene.



Se le è d'aiuto può scrivere sul cerotto, per esempio, il giorno della settimana con una penna a sfera sottile.

Il cerotto deve essere portato continuamente, fino al momento di sostituirlo con uno nuovo. Se lo desidera, applicando un nuovo cerotto può provare punti diversi, per trovare quelli che sono più confortevoli per lei e dove gli abiti non sfreghino contro il cerotto.

Come togliere Prometax cerotto transdermico

Sollevare delicatamente un angolo del cerotto per rimuoverlo lentamente dalla pelle. Qualora rimanessero residui di adesivo sulla pelle, bagnare abbondantemente ma delicatamente la zona con acqua tiepida e con un sapone delicato, oppure utilizzare un olio per bambini per rimuoverli. L'alcool o altri solventi (per rimuovere lo smalto delle unghie o altri tipi) non devono essere utilizzati.

Dopo aver tolto il cerotto, lavare le mani con acqua e sapone. In caso di contatto con gli occhi o se gli occhi si arrossano dopo aver maneggiato il cerotto, sciacquare immediatamente con abbondante acqua e consultare un medico se i sintomi non diminuiscono.

Si può applicare Prometax cerotto transdermico facendo il bagno, nuotando, o prendendo il sole?

- Il bagno, il nuoto o la doccia non dovrebbero interferire con il cerotto. Assicurarsi che il cerotto non si stacchi durante queste attività.
- Non esporre il cerotto a fonti esterne di calore (es. luce solare eccessiva, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.

Cosa fare se un cerotto si stacca

Se un cerotto si stacca, applicarne uno nuovo per il resto della giornata, quindi sostituire il cerotto il giorno successivo al solito orario.

Quando e per quanto tempo applicare Prometax cerotto transdermico

- Per trarre vantaggio dal trattamento, ogni giorno deve applicare un nuovo cerotto, preferibilmente alla stessa ora.
- Applichi un solo cerotto per volta e lo sostituisca con uno nuovo dopo 24 ore.

Se usa più Prometax di quanto deve

Se per errore applica più di un cerotto, tolga tutti i cerotti dalla pelle e informi il medico di aver applicato per errore più di un cerotto. Potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per

errore hanno preso una quantità eccessiva di Prometax hanno manifestato sensazione di nausea, vomito, diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di usare Prometax

Se si accorge di aver dimenticato di applicare un cerotto, ne applichi immediatamente uno. Può applicare il cerotto successivo il giorno seguente all'orario previsto. Non applichi due cerotti per compensare quello dimenticato.

Se interrompe il trattamento con Prometax

Se interrompe il trattamento con il cerotto informi il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Prometax cerotti transdermici può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il corpo si abitua al medicinale.

Tolga il cerotto e informi immediatamente il medico se si accorge che qualcuno dei seguenti effetti indesiderati diventa grave:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Perdita di appetito
- Sensazione di capogiri
- Sensazione di agitazione o di sonnolenza
- Incontinenza urinaria (incapacità a trattenere adeguatamente l'urina)
- Infezione delle vie urinarie
- Ansietà
- Depressione
- Confusione
- Mal di testa
- Svenimenti
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea o vomito, diarrea
- Bruciore di stomaco
- Mal di stomaco
- Eruzione cutanea
- Reazioni allergiche al sito di applicazione del cerotto, come vescicole o infiammazione della pelle
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Perdita di peso
- Febbre

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Disturbi del battito cardiaco come ad esempio battito cardiaco lento
- Ulcera allo stomaco
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Iperattività (elevato livello di attività, irrequietezza)
- Aggressività

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Cadute

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Rigidità alle braccia o alle gambe e tremori alle mani

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- I sintomi della malattia di Parkinson peggiorano – come ad esempio tremore, rigidità e camminare trascinando i piedi
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- Battito cardiaco veloce o irregolare
- Pressione alta
- Convulsioni (crisi epilettiche)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Modifiche nei valori dei test che indicano come funziona il suo fegato
- Sensazione di irrequietezza
- Incubi
- Sindrome di Pisa (una condizione che comporta contrazione muscolare involontaria con flessione anomala del corpo e della testa verso un lato)
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Tremori
- Sonnolenza
- Eruzione cutanea, prurito
- Arrossamento della pelle
- Vescicole

Tolga il cerotto e informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti sopra.

Altri effetti indesiderati osservati con Prometax capsule o soluzione orale e che possono manifestarsi con il cerotto:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Eccessiva salivazione
- Sensazione di irrequietezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori
- Aumento della sudorazione

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Battito cardiaco irregolare (es. battito cardiaco veloce)
- Disturbi del sonno
- Cadute accidentali

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Convulsioni (crisi epilettiche)
- Ulcera all'intestino
- Dolore al petto – questo può essere causato da spasmo cardiaco

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Pressione sanguigna alta
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito

- Sanguinamento dell'intestino – si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- In alcune persone che hanno avuto forte vomito si è verificata rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Prometax

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla bustina dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Conservare il cerotto transdermico nella bustina sino al momento dell'uso.
- Non usi il cerotto se è danneggiato o se mostra segni di manomissione.
- Dopo aver tolto un cerotto, piegarlo a metà con i lati adesivi all'interno e premerli insieme. Rimettere il cerotto utilizzato nella sua bustina originale e buttarlo in modo tale che i bambini non possano toccarlo. Non toccarsi gli occhi con le dita e lavarsi le mani con acqua e sapone dopo aver tolto il cerotto. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Prometax

- Il principio attivo è rivastigmina.
 - Prometax 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici: Ogni cerotto da 5 cm² rilascia 4,6 mg di rivastigmina in 24 ore e contiene 9 mg di rivastigmina.
 - Prometax 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici: Ogni cerotto da 10 cm² rilascia 9,5 mg di rivastigmina in 24 ore e contiene 18 mg di rivastigmina.
 - Prometax 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici: Ogni cerotto da 15 cm² rilascia 13,3 mg di rivastigmina in 24 ore e contiene 27 mg di rivastigmina.
- Gli altri componenti sono film di polietilene tereftalato laccato, alfa-tocoferolo, poli (butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

Descrizione dell'aspetto di Prometax e contenuto della confezione

Ogni cerotto transdermico è sottile e costituito da tre strati. Lo strato esterno è beige ed è contrassegnato da una delle seguenti scritte:

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

Ogni cerotto transdermico è sigillato in una bustina. I cerotti sono disponibili in confezioni contenenti 7 o 30 bustine ed in confezioni multiple contenenti 60 o 90 bustine. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>