

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 1,5 mg harde capsules
Prometax 3,0 mg harde capsules
Prometax 4,5 mg harde capsules
Prometax 6,0 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prometax 1,5 mg harde capsules

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine.

Prometax 3,0 mg harde capsules

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3,0 mg rivastigmine.

Prometax 4,5 mg harde capsules

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine.

Prometax 6,0 mg harde capsules

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6,0 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Prometax 1,5 mg harde capsules

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met geel kapje en gele romp, met rode opdruk "ENA 713 1,5 mg" op de romp.

Prometax 3,0 mg harde capsules

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met oranje kapje en oranje romp, met rode opdruk "ENA 713 3 mg" op de romp.

Prometax 4,5 mg harde capsules

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met rood kapje en rode romp, met witte opdruk "ENA 713 4,5 mg" op de romp.

Prometax 6,0 mg harde capsules

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met rood kapje en oranje romp, met rode opdruk "ENA 713 6 mg" op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.
Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

Dosering

Rivastigmine dient tweemaal daags te worden toegediend, bij het ontbijt en de avondmaaltijd. De capsules dienen heel doorslikt te worden.

Startdosis

1,5 mg tweemaal daags.

Dosistitratie

De startdosis is tweemaal daags 1,5 mg. Wanneer deze dosering na minimaal twee weken behandeling goed verdragen wordt, kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 3 mg. Verdere verhogingen tot 4,5 mg en vervolgens 6 mg tweemaal daags zijn mede afhankelijk van het goed verdragen worden van de huidige dosis en kunnen worden overwogen na minimaal twee weken behandeling bij die dosis.

Wanneer bijwerkingen (b.v. misselijkheid, braken, buikpijn of verlies van eetlust), gewichtsafname of een verergering van extrapyramidale symptomen (b.v. tremor) tijdens de behandeling worden waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, kunnen zij reageren op het overslaan van één of meerdere doses. Wanneer de bijwerkingen aanhouden, dient de dagelijkse dosis tijdelijk verminderd te worden tot de voorheen goed verdragen dosis of dient de behandeling beëindigd te worden.

Onderhoudsdosis

De werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot 6 mg. Om een maximaal therapeutisch effect te bereiken dienen patiënten te worden ingesteld op de hoogste door hen goed verdragen dosis. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is tweemaal daags 6 mg.

De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zo lang er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Daarom dient het klinisch voordeel van rivastigmine regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden, met name bij patiënten die behandeld worden met doseringen lager dan tweemaal daags 3 mg. Indien na 3 maanden onderhoudsbehandeling, de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de behandeling beëindigd te worden. Indien er geen bewijs meer aanwezig is van een therapeutisch effect, dient het stopzetten van de therapie ook overwogen te worden.

De individuele respons op rivastigmine kan niet voorspeld worden. Er werd echter een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met matige dementie. Evenzo werd er een groter effect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie rubriek 5.1).

Het effect van de behandeling is niet onderzocht in placebo-gecontroleerde studies, die langer duurden dan 6 maanden.

Opnieuw starten van de therapie

Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags. Dosistitratie dient dan te worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Speciale populaties

Gestoorde nier- of leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nier- of leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populaties, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- of leverfunctie meer dosisafhankelijke bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Prometax capsules kunnen echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Prometax bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de aanbrengplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigmine pleisters (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

Huidreacties op de aanbrengplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de aanbrengplaats zich verspreiden buiten de pleistergrootte, als er aanwijzingen zijn van een meer intense lokale reactie (zoals toename van erytheem, oedeem, papels, blaasjes) en als de symptomen niet significant verbeteren binnen 48 uur na verwijdering van de pleister. In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten die reacties op de aanbrengplaats krijgen die wijzen op allergische contactdermatitis voor rivastigmine pleisters en die nog steeds behandeling met rivastigmine nodig hebben, dienen alleen omgezet te worden op orale rivastigmine na negatieve allergietesten en onder streng medisch toezicht. Het is mogelijk dat sommige patiënten die gesensibiliseerd geraakt zijn voor rivastigmine door blootstelling aan rivastigmine pleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van patiënten die allergische dermatitis (verspreid) ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten en verzorgers dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Dosistitratie: bijwerkingen (b.v. hypertensie en hallucinaties bij patiënten met Alzheimer dementie en verergering van extrapyramidale symptomen, in het bijzonder tremor, bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson) zijn waargenomen kort na dosisverhoging. Ze kunnen reageren op een verlaging van de dosis. In andere gevallen werd Prometax stopgezet (zie rubriek 4.8).

Gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen, in het bijzonder wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen. Cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine, worden in verband gebracht met gewichtsverlies bij deze patiënten. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

In geval van ernstig braken geassocieerd met de behandeling met rivastigmine, moet een geschikte aanpassing van de dosering doorgevoerd worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.8). Zulke gevallen leken voornamelijk voor te komen na verhoging van de dosis of bij hogere doses rivastigmine.

QT-verlenging op het elektrocardiogram kan optreden bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken dat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familiale voorgeschiedenis van, QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld, degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische monitoring (ECG) kan ook noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden wanneer rivastigmine gebruikt wordt bij patiënten met sick sinus-syndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor dergelijke aandoeningen.

Cholinesteraseremmers moeten met voorzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met een geschiedenis van astma of obstructieve longziekten.

Cholinerge stoffen kunnen urinewegobstructie en convulsies doen ontstaan of verergeren. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een predispositie voor dergelijke ziekten.

Het gebruik van rivastigmine door patiënten met ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson, andere vormen van dementie of andere vormen van geheugenfunctiestoornissen (bijvoorbeeld leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang) zijn niet onderzocht en gebruik bij deze patiëntenpopulaties wordt daarom niet aanbevolen.

Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapyramidale symptomen verergeren of induceren. Verslechtering (inclusief bradykinesie, dyskinesie, loopstoornis) en een toename in incidentie of intensiteit van tremor is waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen hebben in enkele gevallen geleid tot het beëindigen van de behandeling met rivastigmine (b.v. beëindiging als gevolg van tremor 1,7% met rivastigmine ten opzichte van 0% met placebo). Klinisch toezicht wordt aanbevolen voor deze bijwerkingen.

Speciale populaties

Patiënten met een klinisch significant gestoorde nier- of leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Prometax kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig.

Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anesthetica. Indien nodig kunnen doseringsaanpassingen of tijdelijk staken van de behandeling worden overwogen.

Met het oog op de farmacodynamische effecten en mogelijke additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen (b.v. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten die leiden tot bradycardie (wat kan resulteren in syncope) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van verschillende bètablokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Het hoogste risico is te verwachten met cardiovasculaire bètablokkers, maar er zijn ook meldingen geweest bij patiënten die andere bètablokkers gebruikten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van rivastigmine in combinatie met bètablokkers en ook met andere middelen die bradycardie veroorzaken (b.v. klasse III-antiarritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalisglycosiden, pilocarpine).

Bradycardie is een risicofactor voor het optreden van torsade de pointes; daarom dient het combineren van rivastigmine met geneesmiddelen die QT-verlenging of torsade de pointes induceren, zoals antipsychotica, d.w.z. bepaalde fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacin, onder zorgvuldig toezicht te gebeuren waarbij ook klinische monitoring (ECG) vereist kan zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies bij gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombinetijd geïnduceerd door warfarine wordt niet beïnvloed door de toediening van rivastigmine. Er werden geen ongunstige effecten op de cardiale geleiding waargenomen na gelijktijdige toediening van digoxine en rivastigmine.

Gezien het metabolisme van rivastigmine, zijn metabole interacties met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk, hoewel rivastigmine het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen zou kunnen remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij drachtige dieren passeerde rivastigmine/metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij mensen gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Bij dieren wordt rivastigmine uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of rivastigmine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die met rivastigmine worden behandeld geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie bij gebruik van rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn gastrointestinale bijwerkingen met inbegrip van misselijkheid (38%) en braken (23%), met name tijdens titratie. Vrouwelijke patiënten in klinische studies waren gevoeliger voor gastrointestinale bijwerkingen en gewichtsverlies dan mannelijke patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in Tabel 1 en Tabel 2 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen in Tabel 1 komen voort uit de behandeling met Prometax van patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden	Urinaryinfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie
Vaak	Verminderde eetlust
Niet bekend	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Nachtmerries
Vaak	Agitatie
Vaak	Verwarring
Vaak	Angst
Soms	Slapeloosheid
Soms	Depressie
Zeer zelden	Hallucinaties

Niet bekend	Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Duizeligheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Tremor
Soms	Syncope
Zelden	Epileptische aanvallen
Zeer zelden	Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Niet bekend	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen	
Zelden	Angina pectoris
Zeer zelden	Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie)
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Zeer vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Zelden	Maag- en darmulceraties
Zeer zelden	Gastrointestinale bloedingen
Zeer zelden	Pancreatitis
Niet bekend	Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverfunctietesten
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Zelden	Huiduitslag
Niet bekend	Pruritus, allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Malaise
Soms	Vallen
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsverlies

De volgende additionele bijwerkingen zijn waargenomen met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik: delirium, koorts, verminderde eetlust, urine-incontinentie (vaak), psychomotorische hyperactiviteit (soms), erytheem, urticaria, blaren, allergische dermatitis (niet bekend).

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met Prometax capsules.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Vaak	Angst

Vaak	Rusteloosheid
Vaak	Hallucinatie, visueel
Vaak	Depressie
Niet bekend	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Ziekte van Parkinson (verergering)
Vaak	Bradykinesie
Vaak	Dyskinesie
Vaak	Hypokinesie
Vaak	Tandradfenomeen
Soms	Dystonie
Niet bekend	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie
Soms	Atriumfibrilleren
Soms	Atrioventriculair blok
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypertensie
Soms	Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Vaak	Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Niet bekend	Allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vallen
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Loopstoornis
Vaak	Parkinsonloop

De volgende bijkomende bijwerking is waargenomen in een studie bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, die behandeld werden met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik: agitatie (vaak).

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met Prometax bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson met vooraf gedefinieerde bijwerkingen die een verergering van de parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen.

Tabel 3

Vooraf gedefinieerde bijwerkingen, die een verergering van parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Totaal aantal patiënten bestudeerd	362 (100)	179 (100)

Totaal aantal patiënten met vooraf gedefinieerde bijwerkingen	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Vallen	21 (5,8)	11 (6,1)
Ziekte van Parkinson (verergering)	12 (3,3)	2 (1,1)
Speekselhypersecretie	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegingsstoornis	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Loopstoornis	5 (1,4)	0
Spierstijfheid	1 (0,3)	0
Balansstoornis	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeletspierstijfheid	3 (0,8)	0
Stijfheid	1 (0,3)	0
Motoriekstoornissen	1 (0,3)	0

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste gevallen van onopzettelijke overdosering zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine 24 uur na de overdosering voort.

Cholinerge toxiciteit is gemeld met muscarine-achtige symptomen die waargenomen zijn bij matig ernstige vergiftigingen, zoals miose, blozen, spijsverteringsstoornissen waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, bradycardie, bronchospasmen en toename van bronchiale secreties, hyperhidrose en urine en/of fecale incontinentie, tranenvloed, hypotensie en speekselhypersecretie.

In meer ernstige gevallen kunnen zich nicotine-achtige effecten ontwikkelen, zoals spierzwakte, fasciculaties, toevallen en respiratoir arrest met een mogelijk fatale afloop.

Er zijn ook postmarketingmeldingen van duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering gedurende de volgende 24 uur geen verdere dosis van rivastigmine toe te dienen. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere bijwerkingen dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

Bij een massale overdosering kan atropine gebruikt worden. Een initiële dosis van 0,03 mg/kg intraveneus atropinesulfaat wordt aanbevolen, gevolgd door doses gebaseerd op de klinische respons.

Het gebruik van scopolamine als antidotum wordt niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anticholinesterases, ATC-code: N06DA03

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine, dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson.

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex, waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosis-afhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met rivastigmine was vergelijkbaar met die van AChE.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingsmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken enz.).

De bestudeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24.

De resultaten van twee studies met flexibele dosering van de drie belangrijke 26-weeken durende multicenter studies van patiënten met lichte tot matige ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, die een klinisch relevante respons vertoonden, zijn samengevoegd en hieronder weergegeven in Tabel 4. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, een verbetering op de CIBIC-Plus, of minstens een verbetering van 10% op de PDS.

Verder wordt in dezelfde tabel een post-hoc definitie gegeven voor respons. De secundaire definitie van respons vereiste een verbetering van 4 punten of meer op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de CIBIC-Plus, en geen verslechtering op de PDS. De gemiddelde werkelijke dagelijkse dosering voor de patiënten die reageerden in de 6–12 mg groep, overeenkomend met deze definitie, was 9,3 mg. Het is belangrijk op te merken dat de schalen die gebruikt zijn bij deze indicatie variëren en dat directe vergelijkingen van de resultaten met andere therapeutische middelen niet opgaan.

Tabel 4

	Patiënten met een significante klinische respons (%)			
	ITT		LOCF	
Mate van respons	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: verbetering met minstens 4 punten	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: verbetering	29***	18	32***	19
PDS: verbetering met minstens 10%	26***	17	30***	18
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de CIBIC-Plus en PDS	10*	6	12**	6

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

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

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

De werkzaamheid van rivastigmine bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson is aangetoond in een 24-weken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24. Werkzaamheid is aangetoond door gebruik te maken van twee onafhankelijke schalen, die werden geanalyseerd op vaste intervallen gedurende de 6-maanden durende behandelingsperiode, zoals weergegeven in Tabel 5 hieronder: de ADAS-Cog, een maat voor cognitie en de allesomvattende maatstaf ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populatie	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gemiddelde basislijn ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n.v.t. 0,007 ²	
ITT - LOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde basislijn ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n.v.t. <0,001 ²	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

² Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren

test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Alhoewel een behandelingseffect is aangetoond in de gehele studiepopulatie, suggereren de gegevens een groter behandelingseffect ten opzichte van placebo in de subgroep van patiënten met matige dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson. Evenzo werd er een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie Tabel 6).

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Patiënten met visuele hallucinaties		Patiënten zonder visuele hallucinaties	
ITT + RDO populatie	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gemiddelde basislijn $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Aangepast behandelingsverschil	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patiënten met matige dementie (MMSE 10-17)		Patiënten met lichte dementie (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatie	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gemiddelde basislijn $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Aangepast behandelingsverschil	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prometax in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer en van dementie bij patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rivastigmine wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen ongeveer 1 uur bereikt. Als gevolg van de interactie van rivastigmine met het doelenzym is de toename in de biologische beschikbaarheid circa 1,5 maal hoger dan verwacht wordt op basis van de toename in de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na een dosis van 3 mg bedraagt circa 36% $\pm$ 13%. Toediening van rivastigmine met voedsel vertraagt de absorptie (t_{max}) met 90 min en verlaagt de C_{max} en doet de AUC toenemen met ongeveer 30%.

Distributie

Eiwitbinding van rivastigmine is ongeveer 40%. Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd (halfwaardetijd in plasma circa 1 uur), voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metaboliet. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

Gebaseerd op *in-vitro*-studies wordt er geen farmacokinetische interactie verwacht met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de volgende cytochroom isoenzymen: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, of CYP2B6. Gebaseerd op het bewijs van dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij de metabolisatie van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 l/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 l/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van C¹⁴-rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metaboliet plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat het gebruik van nicotine leidt tot een stijging van de orale klaring van rivastigmine met 23% bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na inname van rivastigmine capsules bij doseringen tot 12 mg/dag.

Speciale populaties

Ouderen

Hoewel de biologische beschikbaarheid van rivastigmine hoger is bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers, lieten studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.

Leverinsufficiëntie

De C_{max} van rivastigmine was ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine was meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

C_{max} en AUC van rivastigmine waren meer dan tweemaal zo hoog bij personen met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in C_{max} en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met een ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit na herhaalde doses bij ratten, muizen en honden leverden alleen effecten op geassocieerd met een versterkte farmacologische actie. Er werd geen toxiciteit in het doelorgaan waargenomen. Door de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen konden er geen veiligheidsgrenzen voor blootstelling bij de mens worden bereikt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis van 10⁴ maal de maximale klinische blootstelling. De *in vivo* micronucleus test was negatief. Tevens toonde de

belangrijkste metaboliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in studies bij muizen en ratten met de maximale tolereerbare dosis, hoewel de blootstelling aan rivastigmine en de metabolieten lager was dan de humane blootstelling. Wanneer deze in overeenstemming gebracht werd met het lichaamsoppervlak was de blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten ongeveer gelijk aan de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 12 mg/dag; wanneer men dit echter vergelijkt met de maximale dosis bij de mens, werd ongeveer het zesvoudige bereikt in dieren.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk. Orale studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. In orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ofwel de oudergeneratie ofwel de nakomelingen.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Schellak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een blisterverpakking van heldere PVC houder met blauwe omhullende folie met 14 capsules. Elke doos bevat 28, 56 of 112 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prometax 1,5 mg harde capsules

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg harde capsules

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg harde capsules

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg harde capsules

EU/1/98/092/010-12

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 december 1998
Datum van laatste verlenging: 21 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 2 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat rivastigminewaterstoftartraat overeenkomend met 2 mg rivastigmine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 3 ml drank bevat 3 mg natriumbenzoaat (E211).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.
Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is, die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

Dosering

Rivastigmine drank dient tweemaal daags te worden toegediend, bij het ontbijt en de avondmaaltijd. De voorgeschreven hoeveelheid drank dient met behulp van de bijgeleverde doseerspuit uit de fles genomen te worden. Rivastigmine drank kan direct uit de spuit worden ingeslikt. Rivastigmine drank en rivastigmine capsules mogen bij gelijke doses uitgewisseld worden.

Startdosis

1,5 mg tweemaal daags.

Dosistitratie

De startdosis is tweemaal daags 1,5 mg. Wanneer deze dosering na minimaal twee weken behandeling goed verdragen wordt, kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 3 mg. Verdere verhogingen tot 4,5 mg en vervolgens 6 mg tweemaal daags zijn mede afhankelijk van het goed verdragen worden van de huidige dosis en kunnen worden overwogen na minimaal twee weken behandeling bij die dosis.

Wanneer bijwerkingen (b.v. misselijkheid, braken, buikpijn of verlies van eetlust), gewichtsafname of

een verergering van extrapyramidale symptomen (b.v. tremor) tijdens de behandeling worden waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, kunnen zij reageren op het overslaan van één of meerdere doses. Wanneer de bijwerkingen aanhouden, dient de dagelijkse dosis tijdelijk verminderd te worden tot de voorheen goed verdragen dosis of dient de behandeling beëindigd te worden.

Onderhoudsdosis

De werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot 6 mg. Om een maximaal therapeutisch effect te bereiken dienen patiënten te worden ingesteld op de hoogste door hen goed verdragen dosis. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is tweemaal daags 6 mg.

De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zo lang er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Daarom dient het klinisch voordeel van rivastigmine regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden, met name bij patiënten die behandeld worden met doseringen lager dan tweemaal daags 3 mg. Indien na 3 maanden onderhoudsbehandeling, de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de behandeling beëindigd te worden. Indien er geen bewijs meer aanwezig is van een therapeutisch effect, dient het stopzetten van de therapie ook overwogen te worden.

De individuele respons op rivastigmine kan niet voorspeld worden. Er werd echter een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met matige dementie. Evenzo werd er een groter effect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie rubriek 5.1).

Het effect van de behandeling is niet onderzocht in placebo-gecontroleerde studies, die langer duurden dan 6 maanden.

Opnieuw starten van de therapie

Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags. Dosistitratie dient dan te worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Speciale populaties

Gestoorte nier- of leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nier- of leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populaties, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- of leverfunctie meer dosisafhankelijke bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Prometax drank kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Prometax bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de aanbrengplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigmine pleisters (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met

1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

Huidreacties op de aanbrengplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de aanbrengplaats zich verspreiden buiten de pleistergrootte, als er aanwijzingen zijn van een meer intense lokale reactie (zoals toename van erytheem, oedeem, papels, blaasjes) en als de symptomen niet significant verbeteren binnen 48 uur na verwijdering van de pleister. In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten die reacties op de aanbrengplaats krijgen die wijzen op allergische contactdermatitis voor rivastigmine pleisters en die nog steeds behandeling met rivastigmine nodig hebben, dienen alleen omgezet te worden op orale rivastigmine na negatieve allergietesten en onder streng medisch toezicht. Het is mogelijk dat sommige patiënten die gesensibiliseerd geraakt zijn voor rivastigmine door blootstelling aan rivastigmine pleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van patiënten die allergische dermatitis (verspreid) ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten en verzorgers dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Dosistitratie: bijwerkingen (b.v. hypertensie en hallucinaties bij patiënten met Alzheimer dementie en verergering van extrapyramidale symptomen, in het bijzonder tremor, bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson) zijn waargenomen kort na dosisverhoging. Ze kunnen reageren op een verlaging van de dosis. In andere gevallen werd Prometax stopgezet (zie rubriek 4.8).

Gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen, in het bijzonder wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen. Cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine, worden in verband gebracht met gewichtsverlies bij deze patiënten. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

In geval van ernstig braken geassocieerd met de behandeling met rivastigmine, moet een geschikte aanpassing van de dosering doorgevoerd worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.8). Zulke gevallen leken voornamelijk voor te komen na verhoging van de dosis of bij hogere doses rivastigmine.

QT-verlenging op het elektrocardiogram kan optreden bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken dat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familiale voorgeschiedenis van, QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld, degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische monitoring (ECG) kan ook noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden wanneer rivastigmine gebruikt wordt bij patiënten met sick sinus-

syndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor dergelijke aandoeningen.

Cholinesteraseremmers moeten met voorzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met een geschiedenis van astma of obstructieve longziekten.

Cholinerge stoffen kunnen urinewegobstructie en convulsies doen ontstaan of verergeren. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een predispositie voor dergelijke ziekten.

Het gebruik van rivastigmine door patiënten met ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson, andere vormen van dementie of andere vormen van geheugenfunctiestoornissen (bijvoorbeeld leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang) zijn niet onderzocht en gebruik bij deze patiëntenpopulaties wordt daarom niet aanbevolen.

Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapyramidale symptomen verergeren of induceren. Verslechtering (inclusief bradykinesie, dyskinesie, loopstoornis) en een toename in incidentie of intensiteit van tremor is waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen hebben in enkele gevallen geleid tot het beëindigen van de behandeling met rivastigmine (b.v. beëindiging als gevolg van tremor 1,7% met rivastigmine ten opzichte van 0% met placebo). Klinisch toezicht wordt aanbevolen voor deze bijwerkingen.

Speciale populaties

Patiënten met een klinisch significant gestoorde nier- of leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Prometax kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig.

Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.

Hulpstoffen met bekend effect

Eén van de bestanddelen van Prometax drank is natriumbenzoaat (E211). Benzoëzuur is mild irriterend voor huid, ogen en slijmvliezen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anesthetica. Indien nodig kunnen doseringsaanpassingen of tijdelijk staken van de behandeling worden overwogen.

Met het oog op de farmacodynamische effecten en mogelijke additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen (b.v. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten die leiden tot bradycardie (wat kan resulteren in syncope) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van verschillende bètablokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Het hoogste

risico is te verwachten met cardiovasculaire bètablokkers, maar er zijn ook meldingen geweest bij patiënten die andere bètablokkers gebruikten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van rivastigmine in combinatie met bètablokkers en ook met andere middelen die bradycardie veroorzaken (b.v. klasse III-antiarritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalisglycosiden, pilocarpine).

Bradycardie is een risicofactor voor het optreden van torsade de pointes; daarom dient het combineren van rivastigmine met geneesmiddelen die QT-verlenging of torsade de pointes induceren, zoals antipsychotica, d.w.z. bepaalde fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacin, onder zorgvuldig toezicht te gebeuren waarbij ook klinische monitoring (ECG) vereist kan zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies bij gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombinetijd geïnduceerd door warfarine wordt niet beïnvloed door de toediening van rivastigmine. Er werden geen ongunstige effecten op de cardiale geleiding waargenomen na gelijktijdige toediening van digoxine en rivastigmine.

Gezien het metabolisme van rivastigmine, zijn metabole interacties met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk, hoewel rivastigmine het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen zou kunnen remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij drachtige dieren passeerde rivastigmine/metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij mensen gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Bij dieren wordt rivastigmine uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of rivastigmine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die met rivastigmine worden behandeld geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie bij gebruik van rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn gastrointestinale bijwerkingen met inbegrip van misselijkheid (38%) en braken (23%), met name tijdens titratie. Vrouwelijke patiënten in klinische studies waren gevoeliger voor gastrointestinale bijwerkingen en gewichtsverlies dan mannelijke patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in Tabel 1 en Tabel 2 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen in Tabel 1 komen voort uit de behandeling met Prometax van patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie
Vaak	Verminderde eetlust
Niet bekend	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Nachtmerries
Vaak	Agitatie
Vaak	Verwarring
Vaak	Angst
Soms	Slapeloosheid
Soms	Depressie
Zeer zelden	Hallucinaties
Niet bekend	Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Duizeligheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Tremor
Soms	Syncope
Zelden	Epileptische aanvallen
Zeer zelden	Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Niet bekend	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen	
Zelden	Angina pectoris
Zeer zelden	Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie)
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Zeer vaak	Diarree

Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Zelden	Maag- en darmulceraties
Zeer zelden	Gastrointestinale bloedingen
Zeer zelden	Pancreatitis
Niet bekend	Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverfunctietesten
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Zelden	Huiduitslag
Niet bekend	Pruritus, allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Malaise
Soms	Vallen
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsverlies

De volgende additionele bijwerkingen zijn waargenomen met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik: delirium, koorts, verminderde eetlust, urine-incontinentie (vaak), psychomotorische hyperactiviteit (soms), erytheem, urticaria, blaren, allergische dermatitis (niet bekend).

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met Prometax capsules.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Vaak	Angst
Vaak	Rusteloosheid
Vaak	Hallucinatie, visueel
Vaak	Depressie
Niet bekend	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Ziekte van Parkinson (verergering)
Vaak	Bradykinesie
Vaak	Dyskinesie
Vaak	Hypokinesie
Vaak	Tandradfenomeen
Soms	Dystonie
Niet bekend	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie
Soms	Atriumfibrilleren
Soms	Atrioventriculair blok
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	

Vaak	Hypertensie
Soms	Hypotensie
Maagdarmselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Vaak	Speksselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Niet bekend	Allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vallen
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Loopstoornis
Vaak	Parkinsonloop

De volgende bijkomende bijwerking is waargenomen in een studie bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, die behandeld werden met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik: agitatie (vaak).

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met Prometax bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson met vooraf gedefinieerde bijwerkingen die een verergering van de parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen.

Tabel 3

Vooraf gedefinieerde bijwerkingen, die een verergering van parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Totaal aantal patiënten bestudeerd	362 (100)	179 (100)
Totaal aantal patiënten met vooraf gedefinieerde bijwerkingen	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Vallen	21 (5,8)	11 (6,1)
Ziekte van Parkinson (verergering)	12 (3,3)	2 (1,1)
Speksselhypersecretie	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegingsstoornis	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Loopstoornis	5 (1,4)	0
Spierstijfheid	1 (0,3)	0
Balansstoornis	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeletspierstijfheid	3 (0,8)	0
Stijfheid	1 (0,3)	0
Motoriekstoornissen	1 (0,3)	0

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op

deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste gevallen van onopzettelijke overdosering zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine 24 uur na de overdosering voort.

Cholinerge toxiciteit is gemeld met muscarine-achtige symptomen die waargenomen zijn bij matig ernstige vergiftigingen, zoals miose, blozen, spijsverteringsstoornissen waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, bradycardie, bronchospasmen en toename van bronchiale secreties, hyperhidrose en urine en/of fecale incontinentie, tranenvloed, hypotensie en speekselhypersecretie.

In meer ernstige gevallen kunnen zich nicotine-achtige effecten ontwikkelen, zoals spierzwakte, fasciculaties, toevallen en respiratoir arrest met een mogelijk fatale afloop.

Er zijn ook postmarketingmeldingen van duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering gedurende de volgende 24 uur geen verdere dosis van rivastigmine toe te dienen. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere bijwerkingen dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

Bij een massale overdosering kan atropine gebruikt worden. Een initiële dosis van 0,03 mg/kg intraveneus atropinesulfaat wordt aanbevolen, gevolgd door doses gebaseerd op de klinische respons. Het gebruik van scopolamine als antidotum wordt niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anticholinesterases, ATC-code: N06DA03

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine, dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson.

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex, waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosis-afhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van

butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met rivastigmine was vergelijkbaar met die van AChE.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingsmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken enz.).

De bestudeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24.

De resultaten van twee studies met flexibele dosering van de drie belangrijke 26-weken durende multicenter studies van patiënten met lichte tot matige ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, die een klinisch relevante respons vertoonden, zijn samengevoegd en hieronder weergegeven in Tabel 4. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, een verbetering op de CIBIC-Plus, of minstens een verbetering van 10% op de PDS.

Verder wordt in dezelfde tabel een post-hoc definitie gegeven voor respons. De secundaire definitie van respons vereiste een verbetering van 4 punten of meer op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de CIBIC-Plus, en geen verslechtering op de PDS. De gemiddelde werkelijke dagelijkse dosering voor de patiënten die reageerden in de 6–12 mg groep, overeenkomend met deze definitie, was 9,3 mg. Het is belangrijk op te merken dat de schalen die gebruikt zijn bij deze indicatie variëren en dat directe vergelijkingen van de resultaten met andere therapeutische middelen niet opgaan.

Tabel 4

Mate van respons	Patiënten met een significante klinische respons (%)			
	ITT		LOCF	
	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: verbetering met minstens 4 punten	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: verbetering	29***	18	32***	19
PDS: verbetering met minstens 10%	26***	17	30***	18
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de CIBIC-Plus en PDS	10*	6	12**	6

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

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

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

De werkzaamheid van rivastigmine bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson is aangetoond in een 24-weken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie

en de daarop volgende 24-weken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24. Werkzaamheid is aangetoond door gebruik te maken van twee onafhankelijke schalen, die werden geanalyseerd op vaste intervallen gedurende de 6-maanden durende behandelingsperiode, zoals weergegeven in Tabel 5 hieronder: de ADAS-Cog, een maat voor cognitie en de allesomvattende maatstaf ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populatie	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gemiddelde basislijn ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil	2,88 ¹		n.v.t.	
p-waarde t.o.v. placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde basislijn ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil	3,54 ¹		n.v.t.	
p-waarde t.o.v. placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

² Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Alhoewel een behandelingseffect is aangetoond in de gehele studiebevolking, suggereren de gegevens een groter behandelingseffect ten opzichte van placebo in de subgroep van patiënten met matige dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson. Evenzo werd er een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie Tabel 6).

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Patiënten met visuele hallucinaties		Patiënten zonder visuele hallucinaties	
ITT + RDO populatie	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gemiddelde basislijn ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aangepast behandelingsverschil	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	

	Patiënten met matige dementie (MMSE 10-17)		Patiënten met lichte dementie (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatie	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gemiddelde basislijn ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Aangepast behandelingsverschil	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prometax in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer en van dementie bij patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rivastigmine wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen ongeveer 1 uur bereikt. Als gevolg van de interactie van rivastigmine met het doelenzym is de toename in de biologische beschikbaarheid circa 1,5 maal hoger dan verwacht wordt op basis van de toename in de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na een dosis van 3 mg bedraagt circa 36%±13%. Toediening van rivastigmine-drink met voedsel vertraagt de absorptie (t_{max}) met 74 min en verlaagt de C_{max} met 43% en doet de AUC toenemen met ongeveer 9%.

Distributie

Eiwitbinding van rivastigmine is ongeveer 40%. Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd (halfwaardetijd in plasma circa 1 uur), voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metaboliet. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

Gebaseerd op *in-vitro*-studies wordt er geen farmacokinetische interactie verwacht met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de volgende cytochroom isoenzymen: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, of CYP2B6. Gebaseerd op het bewijs van dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij de metabolisatie van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 l/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 l/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van C^{14} -rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metaboliet

plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat het gebruik van nicotine leidt tot een stijging van de orale klaring van rivastigmine met 23% bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na inname van rivastigmine capsules bij doseringen tot 12 mg/dag.

Speciale populaties

Ouderen

Hoewel de biologische beschikbaarheid van rivastigmine hoger is bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers, lieten studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.

Leverinsufficiëntie

De $C_{\max}$ van rivastigmine was ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine was meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

$C_{\max}$ en AUC van rivastigmine waren meer dan tweemaal zo hoog bij personen met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in $C_{\max}$ en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met een ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit na herhaalde doses bij ratten, muizen en honden leverden alleen effecten op geassocieerd met een versterkte farmacologische actie. Er werd geen toxiciteit in het doelorgaan waargenomen. Door de gevoeligheid van de gebruikte diersmodellen konden er geen veiligheidsgrenzen voor blootstelling bij de mens worden bereikt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis van 10^4 maal de maximale klinische blootstelling. De *in vivo* micronucleus test was negatief. Tevens toonde de belangrijkste metaboliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in studies bij muizen en ratten met de maximale tolereerbare dosis, hoewel de blootstelling aan rivastigmine en de metabolieten lager was dan de humane blootstelling. Wanneer deze in overeenstemming gebracht werd met het lichaamsoppervlak was de blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten ongeveer gelijk aan de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 12 mg/dag; wanneer men dit echter vergelijkt met de maximale dosis bij de mens, werd ongeveer het zesvoudige bereikt in dieren.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk. Orale studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. In orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ofwel de oudergeneratie ofwel de nakomelingen.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat (E211)
Citroenzuur
Natriumcitraat

Geel quinoline WS (E104)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Prometax drank moet worden gebruikt binnen 1 maand na openen van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Rechttop staand bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type III amberkleurige glazen fles met een kindveilige sluiting, verzonken buis en zelf richtende stop.
50 ml of 120 ml fles. De drank is verpakt met een orale doseerspuit in een buisvormige plastic houder.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgeschreven hoeveelheid vloeistof dient met behulp van de bijgeleverde orale doseerspuit uit de fles te worden genomen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 december 1998
Datum van laatste verlenging: 21 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 4,6 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 5 cm² bevat 9 mg rivastigmine.

Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 9,5 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 10 cm² bevat 18 mg rivastigmine.

Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 13,3 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 15 cm² bevat 27 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister voor transdermaal gebruik van het matrixtype bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk "Prometax", "4.6 mg/24 h" en "AMCX".

Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister voor transdermaal gebruik van het matrixtype bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk "Prometax", "9.5 mg/24 h" en "BHDI".

Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister voor transdermaal gebruik van het matrixtype bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk "Prometax", "13.3 mg/24 h" en "CNFU".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. Overeenkomstig iedere behandeling die wordt geïnitieerd bij patiënten met dementie, mag de behandeling met rivastigmine slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is om regelmatig het geneesmiddel aan te brengen en de behandeling te bewaken.

Dosering

Pleisters voor transdermaal gebruik	Rivastigmine <i>in vivo</i> afgifte per 24 u
Prometax 4,6 mg/24 u	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 u	9,5 mg
Prometax 13,3 mg/24 u	13,3 mg

Startdosis

De behandeling wordt gestart met 4,6 mg/24 u.

Onderhoudsdosis

Na minimaal vier weken behandeling en indien goed verdragen volgens de behandelend arts, dient de dosis van 4,6 mg/24 u verhoogd te worden naar 9,5 mg/24 u. Dit is de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering, welke voortgezet dient te worden zolang de patiënt therapeutisch voordeel blijft vertonen.

Dosisescalatie

9,5 mg/24 u is de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering, welke voortgezet dient te worden, zolang de patiënt therapeutisch voordeel blijft vertonen. Indien de dosering van 9,5 mg/24 u goed verdragen wordt en alleen na een minimale behandelingsduur van zes maanden, kan de behandelend arts overwegen om de dosis te verhogen naar 13,3 mg/24 u bij patiënten die een betekenisvolle cognitieve (bijv. een afname van de MMSE-score) en/of functionele (gebaseerd op de beoordeling van de arts) verslechtering hebben laten zien terwijl ze behandeld werden met de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering van 9,5 mg/24 u (zie rubriek 5.1).

Het klinische voordeel van rivastigmine dient regelmatig opnieuw beoordeeld te worden. Indien er geen bewijs meer is van een therapeutisch effect bij de optimale dosering, dient het stopzetten van de behandeling eveneens overwogen te worden.

Indien zich gastrointestinale bijwerkingen voordoen, dient de behandeling tijdelijk gestaakt te worden, totdat deze bijwerkingen zijn verdwenen. Als de behandeling met niet meer dan drie dagen onderbroken is, kan de behandeling met een pleister voor transdermaal gebruik van dezelfde dosis worden voortgezet. Anders dient behandeling opnieuw te worden gestart met 4,6 mg/24 u en opnieuw te worden getitreerd.

Omschakelen van capsules of orale oplossing naar pleisters voor transdermaal gebruik

Gebaseerd op een vergelijkbare blootstelling tussen orale en transdermale rivastigmine (zie rubriek 5.2) kunnen patiënten, die worden behandeld met Prometax capsules of orale oplossing, als volgt worden omgezet naar Prometax pleisters voor transdermaal gebruik:

- Een patiënt op een dosis van 3 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.
- Een patiënt op een dosis van 6 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.
- Een patiënt op een stabiele en goed getolereerde dosis van 9 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik. Als de orale dosis van

9 mg/dag niet stabiel is en goed getolereerd wordt, wordt een omzetting naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik aanbevolen.

- Een patiënt op een dosis van 12 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.

Na omzetting naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, dient de dosis van 4,6 mg/24 u, op voorwaarde dat deze goed verdragen wordt na een minimale behandelingsduur van 4 weken, te worden verhoogd naar 9,5 mg/24 u, wat de aanbevolen werkzame dosering is.

Het wordt aanbevolen om de eerste pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen op de dag nadat de laatste orale dosis is ingenomen.

Speciale populaties

- **Pediatrische patiënten:** er is geen relevante toepassing van Prometax bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.
- **Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg:** extra voorzichtigheid is geboden bij het titreren van patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg tot boven de aanbevolen werkzame dosering van 9,5 mg/24 u (zie rubriek 4.4). Deze patiënten kunnen meer bijwerkingen ervaren en zijn mogelijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.
- **Gestoorde leverfunctie:** Gezien de toegenomen blootstelling bij een licht tot matig gestoorde leverfunctie zoals waargenomen bij de orale toedieningsvorm, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd. Patiënten met een klinisch significant gestoorde leverfunctie kunnen meer dosisafhankelijke bijwerkingen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het titreren bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- **Gestoorde nierfunctie:** er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Pleisters voor transdermaal gebruik dienen eenmaal daags aangebracht te worden op een schone, droge, haarloze, intacte gezonde huid op de onder- of bovenrug, bovenarm of borst, op een plek waarlangs geen nauwsluitende kleding wrijft. Het wordt niet aanbevolen de pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen op de dij of de buik in verband met een verminderde biologische beschikbaarheid van rivastigmine, die is waargenomen wanneer de pleister voor transdermaal gebruik wordt aangebracht op deze plaatsen op het lichaam.

De pleister voor transdermaal gebruik dient niet aangebracht te worden op een rode, geïrriteerde of verwonde huid. Het opnieuw aanbrengen van een pleister op precies dezelfde plaats op de huid binnen 14 dagen dient vermeden te worden om het mogelijke risico op huidirritatie te voorkomen.

Patiënten en verzorgers dienen belangrijke aanbrenginstructies te krijgen:

- De pleister van de vorige dag dient iedere dag voor het aanbrengen van een nieuwe pleister verwijderd te worden (zie rubriek 4.9).
- De pleister dient na 24 uur vervangen te worden door een nieuwe. Er mag slechts één pleister tegelijkertijd gedragen worden (zie rubriek 4.9).
- De pleister dient gedurende ten minste 30 seconden stevig aangedrukt te worden met de handpalm totdat de randen goed vastplakken.
- Als de pleister loslaat, dient een nieuwe aangebracht te worden voor de rest van de dag. De nieuwe pleister dient de volgende dag op de normale tijd vervangen te worden.
- De pleister kan in alledaagse situaties gebruikt worden, ook tijdens het baden en bij warm weer.
- De pleister mag niet voor langere periodes blootgesteld worden aan externe warmtebronnen (bijv. overmatig zonlicht, sauna, zonnebank).

- De pleister mag niet in stukken worden geknipt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de aanbrengplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigmine pleisters (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen, voornamelijk bij dosiswijzigingen. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 4,6 mg/24 u.

Overdosering als gevolg van misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten

Misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik hebben ernstige bijwerkingen tot gevolg gehad; in sommige gevallen was hiervoor ziekenhuisopname nodig en in zeldzame gevallen had dit de dood tot gevolg (zie rubriek 4.9). De meeste gevallen van misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten hadden te maken met het niet verwijderen van de oude pleister bij het aanbrengen van een nieuwe, en het gebruik van meerdere pleisters tegelijkertijd. Patiënten en hun verzorgers dienen belangrijke aanbrenginstructies te krijgen voor Prometax pleisters voor transdermaal gebruik (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale aandoeningen

Gastrointestinale aandoeningen, zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

Gewichtsverlies

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen tijdens gebruik van cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik gecontroleerd te worden.

Bradycardie

QT-verlenging op het elektrocardiogram kan optreden bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken dat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familiale voorgeschiedenis van, QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld, degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische monitoring (ECG) kan ook noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Andere bijwerkingen

Voorzichtigheid is geboden wanneer Prometax pleisters voor transdermaal gebruik worden

voorgeschreven:

- aan patiënten met sick sinus-syndroom of geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8);
- aan patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor deze aandoeningen, omdat rivastigmine de maagzuursecretie kan verhogen (zie rubriek 4.8);
- aan patiënten met een predispositie voor urinewegobstructie en convulsies, omdat cholinomimetica deze aandoeningen kunnen opwekken of verergeren;
- aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte.

Huidreacties op de aanbrengplaats

Huidreacties op de aanbrengplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Patiënten en verzorgers dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de aanbrengplaats zich verspreiden buiten de pleistergrootte, als er aanwijzingen zijn van een meer intense lokale reactie (zoals toename van erytheem, oedeem, papels, blaasjes) en als de symptomen niet significant verbeteren binnen 48 uur na de verwijdering van de pleister. In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten die reacties op de aanbrengplaats krijgen die wijzen op allergische contactdermatitis voor rivastigmine pleisters en die nog steeds behandeling met rivastigmine nodig hebben dienen alleen omgezet te worden op orale rivastigmine na negatieve allergietesten en onder streng medisch toezicht. Het is mogelijk dat sommige patiënten die gesensibiliseerd geraakt zijn voor rivastigmine door blootstelling aan rivastigmine pleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van patiënten die allergische dermatitis (verspreid) ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Rivastigmine kan extrapyramidale symptomen verergeren of opwekken.

Contact met de ogen moet worden vermeden na aanraking van Prometax pleisters voor transdermaal gebruik (zie rubriek 5.3). Na het verwijderen van de pleister moeten de handen met water en zeep gewassen worden. In geval van contact met de ogen of als de ogen rood worden na het hanteren van de pleister, onmiddellijk met overvloedig water spoelen en een arts raadplegen als de symptomen niet verdwijnen.

Speciale populaties

- Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen (zie rubriek 4.2). Titreer deze patiënten voorzichtig en controleer hen op bijwerkingen (bijv. hevige misselijkheid of overvloedig braken) en overweeg om de onderhoudsdosering te verlagen tot de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als er bijwerkingen optreden.
- Gestoorde leverfunctie: patiënten met een klinisch significante gestoorde leverfunctie kunnen meer bijwerkingen ervaren. De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het titreren bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik.

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anesthetica. Indien nodig kunnen doseringsaanpassingen of tijdelijk staken van de behandeling worden overwogen.

Met het oog op de farmacodynamische effecten en mogelijke additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen (b.v. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten die leiden tot bradycardie (wat kan resulteren in syncope) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van verschillende bètablokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Het hoogste risico is te verwachten met cardiovasculaire bètablokkers, maar er zijn ook meldingen geweest bij patiënten die andere bètablokkers gebruikten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van rivastigmine in combinatie met bètablokkers en ook met andere middelen die bradycardie veroorzaken (b.v. klasse III-antiarritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalisglycosiden, pilocarpine).

Bradycardie is een risicofactor voor het optreden van torsade de pointes; daarom dient het combineren van rivastigmine met geneesmiddelen die QT-verlenging of torsade de pointes induceren, zoals antipsychotica, d.w.z. bepaalde fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozone, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacin, onder zorgvuldig toezicht te gebeuren waarbij ook klinische monitoring (ECG) vereist kan zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen oraal rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies met gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombintijd geïnduceerd door warfarine wordt niet beïnvloed door de toediening van rivastigmine. Er werden geen ongunstige effecten op de cardiale geleiding waargenomen na gelijktijdige toediening van digoxine en oraal rivastigmine.

Gelijktijdige toediening van rivastigmine met vaak voorgeschreven geneesmiddelen, zoals antacida, anti-emetica, antidiabetica, centraalwerkende antihypertensiva, calciumkanaalblokkers, inotrope middelen, anti-angineuze middelen, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, oestrogenen, analgetica, benzodiazepines en antihistaminica, werd niet in verband gebracht met een verandering in de kinetiek van rivastigmine of een verhoogd risico op klinisch relevante bijwerkingen.

Gezien het metabolisme van rivastigmine, zijn metabole interacties met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk, hoewel rivastigmine het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen zou kunnen remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij drachtige dieren passeerde rivastigmine/metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij mensen gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Bij dieren wordt rivastigmine uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of rivastigmine bij de mens

wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die met rivastigmine worden behandeld geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine syncope en delirium induceren. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie, die behandeld worden met rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Huidreacties op de aanbrengplaats (meestal milde tot matige erytheem op de aanbrengplaats) zijn de meest voorkomende bijwerkingen van het gebruik van Prometax pleisters voor transdermaal gebruik. De daarna meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid en braken.

Bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 toont de bijwerkingen die gemeld zijn bij 1.670 patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer die werden behandeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde klinische studies met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik, met een duur van 24-48 weken en in post-marketinggegevens.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Anorexia, verminderde eetlust
Soms	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Angst, depressie, delirium, agitatie
Soms	Agressie
Niet bekend	Hallucinaties, rusteloosheid, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, syncope, duizeligheid
Soms	Psychomotorische hyperactiviteit
Zeer zelden	Extrapiramidale symptomen
Niet bekend	Verergering van de ziekte van Parkinson, epileptische aanval, tremor, slaperigheid, pleurothotonus (Pisa-syndroom)

Hartaandoeningen	
Soms	Bradycardie
Niet bekend	Atrioventriculair blok, atriumfibrilleren, tachycardie, sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsia, buikpijn
Soms	Maagzweer
Niet bekend	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis, verhoogde leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag
Niet bekend	Pruritus, erytheem, urticaria, blaren, allergische dermatitis (verspreid)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Huidreacties op de plaats van toediening (bijvoorbeeld erytheem*, pruritus*, oedeem*, dermatitis, irritatie op de aanbrengplaats), asthenische condities (bijvoorbeeld vermoeidheid, asthenie), koorts, gewichtsverlies
Zelden	Vallen

*In een 24 weken durende gecontroleerde studie met Japanse patiënten werden erytheem, oedeem en pruritus op de aanbrengplaats met frequentie “zeer vaak” gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer doseringen hoger dan 13,3 mg/24 u werden gebruikt in bovengenoemde placebo-gecontroleerde studie, werden slapeloosheid en hartfalen frequenter waargenomen dan met 13,3 mg/24 u of placebo, wat een dosis-effect relatie suggereert. Met 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik deden deze voorvallen zich echter niet met een hogere frequentie voor dan met placebo.

De volgende bijwerkingen zijn alleen waargenomen met Prometax capsules en orale oplossing en niet in klinische studies met pleisters voor transdermaal gebruik: malaise, verwarring, toegenomen transpiratie (vaak); duodenulceraties, angina pectoris (zelden); gastro-intestinale bloeding (zeer zelden); en enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (niet bekend).

Huidirritatie

In dubbelblinde gecontroleerde klinische studies waren reacties op de toedieningsplaats meestal licht tot matig van ernst. De incidentie van huidreacties op de plaats van toediening die leidden tot het stopzetten van de behandeling was $\leq 2,3\%$ bij patiënten die met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik behandeld werden. De incidentie van huidreacties op de plaats van toediening die leidden tot het stopzetten van de behandeling was hoger in de Aziatische populatie, met 4,9% en 8,4% bij respectievelijk de Chinese en de Japanse populatie.

In twee dubbelblinde placebo-gecontroleerde klinische studies met een duur van 24 weken werden bij ieder bezoek huidreacties beoordeeld gebruikmakend van een huidirritatie-classificatieschaal. Wanneer een huidirritatie was waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik was deze meestal gering of licht van ernst. Het werd geclassificeerd als ernstig bij $\leq 2,2\%$ van de patiënten in deze studies en in $\leq 3,7\%$ van de patiënten die behandeld werden met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik in een Japanse studie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste gevallen van onopzettelijke overdosering met oraal rivastigmine zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine 24 uur na de overdosering voort.

Cholinerge toxiciteit is gemeld met muscarine-achtige symptomen die waargenomen zijn bij matig ernstige vergiftigingen, zoals miose, blozen, spijsverteringsstoornissen waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, bradycardie, bronchospasmen en toename van bronchiale secreties, hyperhidrose en urine en/of fecale incontinentie, tranenvloed, hypotensie en speekselhypersecretie.

In meer ernstige gevallen kunnen zich nicotine-achtige effecten ontwikkelen, zoals spierzwakte, fasciculaties, toevallen en respiratoir arrest met een mogelijk fatale afloop.

Er zijn ook postmarketingmeldingen van duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise. Overdosering met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik als gevolg van misbruik/doseringsfout (aanbrengen van meerdere pleisters tegelijk) zijn gerapporteerd in post-marketing setting en zelden in klinische onderzoeken.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 3,4 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering alle Prometax pleisters voor transdermaal gebruik onmiddellijk te verwijderen en geen verdere pleisters voor transdermaal gebruik aan te brengen gedurende de volgende 24 uur. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere bijwerkingen dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

Bij een massale overdosering kan atropine gebruikt worden. Een initiële dosis van 0,03 mg/kg intraveneus atropinesulfaat wordt aanbevolen, gevolgd door doses gebaseerd op de klinische respons. Het gebruik van scopolamine als antidotum wordt niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anticholinesterases, ATC-code: N06DA03

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer.

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex,

waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door oraal rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosisafhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met oraal rivastigmine was vergelijkbaar met de remming van AChE-activiteit.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van Prometax pleisters voor transdermaal gebruik bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer is aangetoond in een 24 weken durende dubbelblinde, placebo-gecontroleerde basisstudie plus open-label extensiestudie en in een 48 weken durende dubbelblinde comparatorstudie.

24 weken durende placebo-gecontroleerde studie

De patiënten die deelnamen aan de placebo-gecontroleerde studie, hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10-20. De werkzaamheid werd vastgesteld door gebruik te maken van onafhankelijke, domeinspecifieke bepalingsmethoden, die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 24-weken behandelingsperiode. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven) en de ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, behoud van de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken). De resultaten na 24 weken voor de drie bepalingsmethoden zijn samengevat in Tabel 2.

Tabel 2

	Prometax pleisters voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 u N = 251	Prometax capsules 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populatie			
ADAS-Cog			
Gemiddelde basislijn ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-waarde t.o.v. placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Gemiddelde score ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-waarde t.o.v. placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Gemiddelde basislijn ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-waarde t.o.v. placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 t.o.v. placebo

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

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn waarde als covariante.

Een negatieve ADAS-Cog verandering betekent verbetering. Een positieve ADCS-ADL verandering

betekent verbetering.

² Gebaseerd op CMH-test (van Elteren test) gestratificeerd naar land. ADCS-CGIC scores <4 betekent verbetering.

De resultaten van patiënten, die een klinisch relevante respons vertoonden in de 24 weken durende placebo-gecontroleerde studie worden weergegeven in Tabel 3. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de ADCS-CGIC en geen verslechtering op de ADCS-ADL.

Tabel 3

	Patiënten met een klinisch significante respons (%)		
ITT-LOCF populatie	Prometax pleisters voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 u N = 251	Prometax capsules 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de ADCS-CGIC en ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-waarde t.o.v. placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 t.o.v. placebo

Volgens het compartimentenmodel, vertonen 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik een blootstelling, die vergelijkbaar is met die van een orale dosering van 12 mg/dag.

48 weken durende met een actieve comparatorgecontroleerde studie

Patiënten die deelnamen aan de met een actieve comparatorgecontroleerde studie hadden een baseline-MMSE-score van 10-24. De studie was opgezet om de werkzaamheid van 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik te vergelijken met de werkzaamheid van 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik tijdens een 48 weken durende dubbelblinde behandelingsfase bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die een functionele en cognitieve achteruitgang vertoonden na een initiële open-label behandelingsfase van 24-48 weken waarin ze behandeld werden met een onderhoudsdosering van 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik. Functionele achteruitgang werd beoordeeld door de onderzoeker en cognitieve achteruitgang werd gedefinieerd als een afname van de MMSE-score met ≥ 2 punten ten opzichte van de score tijdens het vorige bezoek of een afname van ≥ 3 punten vanaf baseline. De werkzaamheid werd vastgesteld door gebruik te maken van ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie) en de ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) voor de evaluatie van de instrumentele activiteiten, waaronder het op orde houden van de financiën, maaltijdbereiding, winkelen, het vermogen zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving en het vermogen om onbegeleid te zijn. De resultaten na 48 weken voor de twee bepalingsmethoden zijn samengevat in Tabel 4.

Tabel 4

Populatie/Bezoek			Prometax 15 cm ² N = 265		Prometax 10 cm ² N = 271		Prometax 15 cm ² Prometax 10 cm ²	
			n	Gemiddeld	n	Gemiddeld	DLSM	95% BI
ADAS-Cog								
LOCF	Baseline		264	34,4	268	34,9		
	DB-week 48	Waarde	264	38,5	268	39,7		

	Verandering	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Baseline	265	27,5	271	25,8			
	Week 48	Waarde	265	23,1	271	19,6		
	Verandering	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

BI – betrouwbaarheidsinterval.

DLSM – *difference in least square means* (verandering in kleinste kwadratengemiddelde).

LOCF – *Last Observation Carried Forward* (waarden laatste observatie gebruikt).

ADAS-cog-scores: een negatief DLSM-verschil betekent een grotere verbetering met Prometax 15 cm² in vergelijking met Prometax 10 cm².

ADCS-IADL-scores: een positief DLSM-verschil betekent een grotere verbetering met Prometax 15 cm² in vergelijking met Prometax 10 cm².

N is het aantal patiënten dat op baseline beoordeeld is (laatste beoordeling in de initiële open-labelfase) en ten minste 1 beoordeling post-baseline heeft gehad (voor de LOCF).

De DLSM, 95% BI en p-waarde zijn gebaseerd op een ANCOVA-model (covariantie-analyse) dat gecorrigeerd is voor land en ADAS-cog-score op baseline.

* p<0,05

Bron: studie D2340-Tabel 11-6 en Tabel 11-7

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prometax in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie van rivastigmine uit Prometax pleisters voor transdermaal gebruik is traag. Na de eerste dosis worden detecteerbare plasmaconcentraties met een vertragingstijd van 0,5-1 uur waargenomen. C_{max} wordt na 10-16 uur bereikt. Na de piek nemen de plasmaconcentraties langzaam af gedurende de resterende 24 uur gebruikperiode. Bij veelvuldig doseren (zoals bij steady-state) zullen de plasmaconcentraties, nadat de vorige pleister voor transdermaal gebruik is vervangen door een nieuwe, eerst langzaam afnemen voor ongeveer gemiddeld 40 minuten, totdat de absorptie uit de nieuw aangebrachte pleister voor transdermaal gebruik sneller wordt dan de eliminatie en de plasmaniveaus weer beginnen toe te nemen om een nieuwe piek te bereiken na ongeveer 8 uur. Bij steady-state zijn de dalniveaus ongeveer 50% van de piekniveaus, in tegenstelling tot de orale toediening, waarbij de concentraties tot praktisch nul afnemen tussen de doses. Alhoewel minder uitgesproken dan met een orale toediening, neemt de blootstelling aan rivastigmine (C_{max} en AUC) bovenproportioneel toe met een factor 2,6 en 4,9 wanneer de dosis verhoogd wordt van 4,6 mg/24 u naar respectievelijk 9,5 mg/24 u en 13,3 mg/24 u. De fluctuatie index (FI), een maat voor het relatieve verschil tussen de piek- en dalniveaus ((C_{max}-C_{min})/C_{gem}), was 0,58 voor Prometax 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, 0,77 voor Prometax 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik en 0,72 voor Prometax 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, waarmee een veel kleinere fluctuatie tussen de piek- en dalconcentraties wordt aangetoond dan voor de orale formulering (FI = 3,96 (6 mg/dag) en 4,15 (12 mg/dag)).

Met betrekking tot de plasmaconcentratie over 24 uur, kan de dosis rivastigmine, die gedurende 24 uur door de pleister wordt afgegeven (mg/24 u) niet direct worden gelijk gesteld aan de hoeveelheid (mg) rivastigmine, die een capsule bevat.

Na een eenmalige dosis was de interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters voor rivastigmine (genormaliseerd voor dosis/kg lichaamsgewicht) 43% (C_{max}) en 49% (AUC_{0-24u}) na transdermale toediening versus 74% (C_{max}) en 103% (AUC_{0-24u}) na de orale formulering. De variabiliteit tussen de patiënten in een steady-state studie bij dementie bij de ziekte van Alzheimer was na het gebruik van de pleister voor transdermaal gebruik hoogstens 45% (C_{max}) en 43% (AUC_{0-24u}) en

71%(C_{max}) en 73% (AUC_{0-24h}) na toediening van de orale formulering.

Een verband tussen de blootstelling aan de werkzame stof bij steady-state (rivastigmine en metaboliet NAP226-90) en lichaamsgewicht werd waargenomen bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer. In vergelijking met een patiënt met een lichaamsgewicht van 65 kg zou de rivastigmine steady-state-concentratie ongeveer verdubbeld worden bij een patiënt met een lichaamsgewicht van 35 kg, terwijl voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 100 kg de concentraties ongeveer gehalveerd zouden worden. Het effect van het lichaamsgewicht op de blootstelling aan de werkzame stof verdient speciale aandacht voor patiënten met een zeer laag lichaamsgewicht gedurende het optitreren (zie rubriek 4.4).

Blootstelling (AUC_{∞}) aan rivastigmine (en metaboliet NAP266-90) was het hoogst, wanneer de pleister voor transdermaal gebruik werd aangebracht op de bovenrug, borst of bovenarm en ongeveer 20-30% lager, wanneer aangebracht op de buik en dij.

Er was geen relevant accumulatie van rivastigmine of de metaboliet NAP266-90 in plasma bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, behalve dat de plasmaniveaus op de tweede dag van behandeling met de pleister voor transdermaal gebruik hoger waren dan op de eerste dag.

Distributie

Rivastigmine wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 40%). Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd in plasma van ongeveer 3,4 uur na het verwijderen van de pleister voor transdermaal gebruik. Eliminatie was absorptiesnelheid-afhankelijk (flip-flop kinetiek), wat de langere $t_{1/2}$ na pleister (3,4 uur) vergeleken met orale of intraveneuze toediening (1,4 tot 1,7 uur) verklaart. Metabolisme is voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de metaboliet NAP266-90. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

Gebaseerd op *in-vitro*-studies wordt er geen farmacokinetische interactie verwacht met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de volgende cytochroom isoenzymen: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, of CYP2B6. Gebaseerd op het bewijs van dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij het metabolisme van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 liter/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 liter/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg, wat overeenkomt met de non-lineaire, bovenproportionele farmacokinetiek van rivastigmine als gevolg van verzadiging van zijn eliminatie.

De AUC_{∞} verhouding van metaboliet tot het oorspronkelijke middel was ongeveer 0,7 na het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik ten opzichte van 3,5 na orale toediening, wat erop wijst dat een veel lager metabolisme optreedt na toediening via de huid in vergelijking met de orale toediening. Er wordt minder NAP226-90 gevormd bij het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik, waarschijnlijk als gevolg van de afwezigheid van presystemisch (hepatisch first-pass) metabolisme, in tegenstelling tot de orale toediening.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt in sporen in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute na toepassing van de pleister voor transdermaal gebruik. Na toediening van oraal C^{14} -rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden.

Een analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat het gebruik van nicotine leidt tot een stijging

van de orale klaring van rivastigmine met 23% bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na inname van rivastigmine capsules bij doseringen tot 12 mg/dag.

Speciale populaties

Ouderen

Leeftijd had geen invloed op de blootstelling aan rivastigmine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, die behandeld werden met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik bij personen met leverinsufficiëntie. Na orale toediening was de $C_{\max}$ van rivastigmine ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Na een enkele orale dosering van 3 mg of 6 mg was de gemiddelde orale klaring van rivastigmine ongeveer 46-63% lager bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (n=10, Child Pugh score 5-12, biopsie bewezen) dan bij gezonde personen (n=10).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik bij personen met nierinsufficiëntie. Creatinineklaring toonde, op basis van populatieanalyse, geen duidelijk effect op de steady-state-concentraties van rivastigmine of zijn metabolieten. Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit na herhaalde orale en topicale doses bij muizen, ratten, konijnen, honden en minipigs leverden alleen effecten op geassocieerd met een versterkte farmacologische actie. Er werd geen toxiciteit in het doelorgaan waargenomen. Door de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen was de orale en topicale dosering in de dierstudies beperkt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis, die de verwachte klinische blootstelling 10^4 maal overschrijdt. De *in vivo* micronucleus test was negatief. Tevens toonde de belangrijkste metaboliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in orale en topicale studies bij muizen en in een orale studie bij ratten bij de maximaal getolereerde dosis. De blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten was ongeveer equivalent aan de blootstelling in de mens met hoogste doseringen van rivastigmine capsules en pleisters voor transdermaal gebruik.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk. Orale studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. In orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ofwel de oudergeneratie ofwel de nakomelingen. Specifieke dermale studies bij zwangere dieren zijn niet uitgevoerd.

Rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik waren niet fototoxisch en niet beschouwd als een sensibilisator. In sommige andere huidtoxiciteitsstudies werd een zwak irriterend effect op de huid van de laboratoriumdieren waargenomen, inclusief bij de controlegroep. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn voor de mogelijkheid dat Prometax pleisters voor transdermaal gebruik licht erytheem bij patiënten kan veroorzaken.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen. Daarom dient de patiënt/verzorger na aanraking van de pleisters contact met de ogen te vermijden (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Steunlaag

Gelakte polyethyleentereftalaat film

Geneesmiddelmatrix

Alfa-tocoferol

Poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat)

Acryl-copolymeer

Hechtende matrix

Alfa-tocoferol

Siliconenolie

Dimethicon

Afgiftelaag

Fluoropolymeer gecoate polyester film

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om belemmering van de klevende eigenschappen van de pleister voor transdermaal gebruik te voorkomen, dient er geen crème, lotion of poeder aangebracht te worden op het gebied van de huid waar de pleister zal worden aangebracht.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de pleister voor transdermaal gebruik in de sachet tot gebruik.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Prommetax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² and 27 mg/15 cm² pleisters voor transdermaal gebruik zijn individueel verpakt in kindveilige, hitteverzegelde sachets gemaakt van papier/polyethyleentereftalaat/aluminium/polyacrylonitril (PAN) multigelamineerd materiaal (papier/PET/alu/PAN) of in hitteverzegelde, kindveilige sachets gemaakt van meerlagig composietlaminaat bestaande uit papier/polyethyleentereftalaat/polyethyleen/aluminium/polyamide (papier/PET/PE/alu/PA).

Beschikbaar in dozen met 7 of 30 sachets en in multiverpakkingen met 60 of 90 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik moeten worden dubbelgevouwen, met de plakkant naar binnen, in de oorspronkelijke sachet worden gedaan en veilig worden weggegooid, buiten het bereik

en zicht van kinderen. Iedere gebruikte of ongebruikte pleister voor transdermaal gebruik dient te worden weggegooid overeenkomstig lokale voorschriften of teruggebracht te worden naar de apotheek.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

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

Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

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

Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 december 1998
Datum van laatste verlenging: 21 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Capsule, hard

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Drank

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Pleister voor transdermaal gebruik

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het op de markt brengen in elke lidstaat dient de vergunninghouder (MAH) overeenstemming te bereiken met de bevoegde nationale autoriteit over het finale educatief materiaal.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat, na besprekingen en overeenkomst met de nationale bevoegde autoriteiten in elke lidstaat waar Prometax pleister op de markt is, alle artsen, waarvan verwacht wordt dat zij Prometax pleister voorschrijven, voorzien zijn van een informatiepakket bestaande uit de volgende elementen:

- De Samenvatting van de productkenmerken
- Herinneringskaart voor patiënten
- Instructies over het voorzien van patiënten en verzorgers van de herinneringskaart voor patiënten

De herinneringskaart voor patiënten dient de volgende belangrijke mededelingen te bevatten:

- Verwijder de vorige pleister alvorens ÉÉN nieuwe pleister aan te brengen.
- Enkel één pleister per dag.
- Knip de pleister niet in stukken.
- Druk de pleister gedurende ten minste 30 seconden stevig vast op zijn plaats met de handpalm.
- Hoe de herinneringskaart voor patiënten gebruikt moet worden om het aanbrengen en verwijderen van de pleister te noteren.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 1,5 mg harde capsules
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 capsule bevat 1,5 mg rivastigmine in de vorm van rivastigminewaterstofattraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/001	28 harde capsules
EU/1/98/092/002	56 harde capsules
EU/1/98/092/003	112 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 1,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 1,5 mg harde capsules
rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 3,0 mg harde capsules
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 capsule bevat 3,0 mg rivastigmine in de vorm van rivastigminewaterstofattraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/004	28 harde capsules
EU/1/98/092/005	56 harde capsules
EU/1/98/092/006	112 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 3,0 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 3,0 mg harde capsules
rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 4,5 mg harde capsules
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 capsule bevat 4,5 mg rivastigmine in de vorm van rivastigminewaterstofattraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/007	28 harde capsules
EU/1/98/092/008	56 harde capsules
EU/1/98/092/009	112 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 4,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 4,5 mg harde capsules
rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 6,0 mg harde capsules
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 capsule bevat 6,0 mg rivastigmine in de vorm van rivastigminewaterstofattraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/010	28 harde capsules
EU/1/98/092/011	56 harde capsules
EU/1/98/092/012	112 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 6,0 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 6,0 mg harde capsules
rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prometax 2 mg/ml drank
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 2 mg rivastigmine, aanwezig als rivastigminewaterstofattraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumbenzoaat (E211), citroenzuur, natriumcitraat, geel quinoline WS (E104) en gezuiverd water.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank

50 ml
120 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik Prometax drank binnen 1 maand na opening van de fles.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Rechttop staand bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Prometax 2 mg/ml [alleen op doos]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [alleen op doos]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC [alleen op doos]
SN [alleen op doos]
NN [alleen op doos]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 5 cm² bevat 9 mg rivastigmine en geeft 4,6 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoat polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 pleisters voor transdermaal gebruik
30 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/019	7 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 4,6 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 5 cm² bevat 9 mg rivastigmine en geeft 4,6 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoate polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 pleisters voor transdermaal gebruik. Onderdeel van een multi-verpakking. Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/021	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 4,6 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 5 cm² bevat 9 mg rivastigmine en geeft 4,6 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoat polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multi-verpakking: 60 (2 verpakkingen van 30) pleisters voor transdermaal gebruik
Multi-verpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/021	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Prometax 4,6 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 pleister voor transdermaal gebruik per sachet

6. OVERIGE

Breng één pleister per dag aan. Verwijder de vorige pleister alvorens ÉÉN nieuwe pleister aan te brengen.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 10 cm² bevat 18 mg rivastigmine en geeft 9,5 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoat polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 pleisters voor transdermaal gebruik
30 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/023	7 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 9,5 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 10 cm² bevat 18 mg rivastigmine en geeft 9,5 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoate polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 pleisters voor transdermaal gebruik. Onderdeel van een multi-verpakking. Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/025	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 9,5 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 10 cm² bevat 18 mg rivastigmine en geeft 9,5 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoat polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multi-verpakking: 60 (2 verpakkingen van 30) pleisters voor transdermaal gebruik
Multi-verpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/025	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 9,5 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 pleister voor transdermaal gebruik per sachet

6. OVERIGE

Breng één pleister per dag aan. Verwijder de vorige pleister alvorens ÉÉN nieuwe pleister aan te brengen.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 15 cm² bevat 27 mg rivastigmine en geeft 13,3 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoate polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 pleisters voor transdermaal gebruik
30 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/027	7 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 13,3 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 15 cm² bevat 27 mg rivastigmine en geeft 13,3 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoat polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 pleisters voor transdermaal gebruik. Onderdeel van een multi-verpakking. Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/029	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 13,3 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 15 cm² bevat 27 mg rivastigmine en geeft 13,3 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat verder: gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer; siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoat polyester film.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multi-verpakking: 60 (2 verpakkingen van 30) pleisters voor transdermaal gebruik
Multi-verpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister in de sachet tot gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/092/029	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 pleisters voor transdermaal gebruik (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Prometax 13,3 mg/24 h

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 pleister voor transdermaal gebruik per sachet

6. OVERIGE

Breng één pleister per dag aan. Verwijder de vorige pleister alvorens ÉÉN nieuwe pleister aan te brengen.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Prometax 1,5 mg harde capsules
Prometax 3,0 mg harde capsules
Prometax 4,5 mg harde capsules
Prometax 6,0 mg harde capsules
rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Prometax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Prometax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Prometax is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer of dementie door de ziekte van Parkinson sterven er bepaalde zenuwcellen in de hersenen af, waardoor het gehalte van de neurotransmitter acetylcholine (een stof die de communicatie tussen zenuwcellen mogelijk maakt) te laag wordt. Rivastigmine werkt door het blokkeren van de enzymen die acetylcholine afbreken: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Doordat Prometax deze enzymen blokkeert, kunnen de gehaltes acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Prometax de symptomen van de ziekte van Alzheimer en met de ziekte van Parkinson gepaard gaande dementie te verminderen.

Prometax wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast. De capsules en drank kunnen tevens gebruikt worden voor de behandeling van dementie bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een huidreactie heeft die zich verspreidt buiten de pleistergrootte, als er een meer intense lokale reactie is (zoals blaren, een toename van huidontsteking, zwelling) en als dit niet verbetert binnen 48 uur na het verwijderen van de pleister.

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en neem geen Prometax in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een hartaandoening zoals een onregelmatige of trage hartslag, een “verlengd QT-interval”, “torsade de pointes”, of als iemand in uw familie een “verlengd QT-interval” heeft of ooit heeft gehad of als u te weinig kalium of magnesium in uw bloed heeft.
- als u een actieve maagzweer heeft of ooit heeft gehad.
- als u moeite met plassen heeft of ooit heeft gehad.
- als u epileptische aanvallen heeft of ooit heeft gehad.
- als u astma of een ernstige luchtwegaandoening heeft of ooit heeft gehad.
- als u slecht werkende nieren heeft of ooit heeft gehad.
- als u een slecht werkende lever heeft of ooit heeft gehad.
- als u last heeft van beven.
- als u een laag lichaamsgewicht heeft.
- als u maagdarmklachten heeft, zoals misselijkheid, braken (overgeven) en diarree. U kunt uitgedroogd zijn (te veel vochtverlies) als overgeven en diarree langer aanhouden.

Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan het nodig zijn dat uw arts u nauwlettender controleert terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u Prometax meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Prometax bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Prometax nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Prometax mag niet tegelijk worden gegeven met andere geneesmiddelen die vergelijkbare effecten hebben als Prometax. Prometax kan van invloed zijn op de werking van anticholinergische geneesmiddelen (geneesmiddelen die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme, voor behandeling van de ziekte van Parkinson of om reisziekte te voorkomen).

Prometax mag niet tegelijk worden gegeven met metoclopramide (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om misselijkheid en overgeven te verminderen of te voorkomen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals stijve armen en benen en trillende handen.

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u Prometax gebruikt, vertel dat dan aan uw arts voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat Prometax de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Let op wanneer Prometax gebruikt wordt samen met bètablokkers (geneesmiddelen zoals atenolol voor de behandeling van een hoge bloeddruk, een beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris) en andere hartkwalen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals een vertraging van de hartslag (bradycardie) die kan leiden tot flauwvallen of bewusteloosheid.

Let op wanneer u Prometax gebruikt samen met andere geneesmiddelen die uw hartritme of de elektrische prikkels van uw hart kunnen beïnvloeden (verlengd QT-interval).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, moeten de voordelen van het gebruik van Prometax afgewogen worden tegen de mogelijke effecten op uw ongeborn kind. Prometax mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Prometax.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Prometax kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, voornamelijk in het begin van de behandeling of bij verhogingen van de dosis. Als u duizelig of slaperig bent, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Prometax u moet nemen.

- De behandeling start meestal met een lage dosis.
- Uw arts zal daarna langzaam de dosis verhogen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.
- De hoogste dosis die mag worden ingenomen is tweemaal per dag 6,0 mg.

Uw arts zal regelmatig nagaan of het geneesmiddel op de juiste manier werkt bij u. Uw arts zal ook uw gewicht in de gaten houden terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u Prometax meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Hoe neemt u dit middel in?

- Vertel uw verzorger dat u Prometax gebruikt.
- Om voordeel te hebben van dit middel, moet u dit middel elke dag gebruiken.
- Neem Prometax tweemaal per dag bij het eten in, in de ochtend en de avond.
- Slik de capsules in z'n geheel door met wat drinken.
- Open of plet de capsules niet.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk te veel van dit middel ingenomen? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel Prometax hebben gebruikt, voelden zich misselijk, moesten overgeven (braken), hadden diarree, hoge bloeddruk en hallucinaties. Een trage hartslag en flauwvallen kunnen ook voorkomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u er achter komt dat u vergeten bent uw dosis Prometax in te nemen, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden als de behandeling met dit middel wordt gestart of als de dosis wordt verhoogd. Gewoonlijk zullen de bijwerkingen langzaam verdwijnen naarmate uw lichaam aan het geneesmiddel went.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Duizeligheid
- Gebrek aan eetlust
- Maagproblemen zoals misselijkheid, braken (overgeven) of diarree

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zweten
- Hoofdpijn
- Maagzuur
- Gewichtsverlies
- Maagpijn
- Zich opgewonden voelen
- Zich moe of zwak voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven of zich verward voelen
- Verlies van eetlust
- Nachtmerries
- Slaperigheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Neerslachtigheid
- Moeite met slapen
- Flauwvallen of onverklaard vallen
- Veranderingen in hoe goed uw lever werkt

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Pijn op de borst
- Huiduitslag, jeuk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw maag of darm

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- Hoge bloeddruk
- Infectie van de urinewegen
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Problemen met de hartslag zoals snelle of langzame hartslag
- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- Ontsteking aan de alveesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met het uitvoeren van bewegingen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstig braken (overgeven), wat kan leiden tot het scheuren van de slokdarm
- Uitdroging (te veel vochtverlies)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoeidheid en verlies van eetlust)
- Agressie, zich rusteloos voelen
- Onregelmatige hartslag

- Pisa-syndroom (een aandoening waarbij onwillekeurige spiersamentrekking optreedt met abnormale buiging van het lichaam en het hoofd naar één kant)

Patiënten met dementie en de ziekte van Parkinson

Deze patiënten krijgen sommige bijwerkingen vaker. Ze kunnen ook enkele andere bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Beven
- Per ongeluk vallen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zich rusteloos voelen
- Langzame en snelle hartslag
- Moeite met slapen
- Te veel speeksel en uitdroging
- Ongebruikelijk langzame bewegingen of bewegingen die u niet onder controle heeft
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met bewegingen uitvoeren en spierzwakte
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Neerslachtigheid
- Hoge bloeddruk

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Onregelmatige hartslag en slechte controle van bewegingen
- Lage bloeddruk

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Pisa-syndroom (een aandoening waarbij onwillekeurige spiersamentrekking optreedt met abnormale buiging van het lichaam en het hoofd naar één kant)
- Huiduitslag

Andere bijwerkingen opgemerkt bij Prometax pleisters voor transdermaal gebruik die kunnen voorkomen bij de harde capsules:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Koorts
- Ernstige verwarring
- Urine-incontinentie (onvermogen om urine goed op te houden)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Hyperactiviteit (heel actief, rusteloos)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Overgevoeligheidsreactie op de plaats waar de pleister was aangebracht, zoals blaren of ontstoken huid

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts, omdat u misschien medische hulp nodig heeft.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigminewaterstoftartraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn hypromellose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, gelatine, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171) en schellak.

Elke Prometax 1,5 mg capsule bevat 1,5 mg rivastigmine.

Elke Prometax 3,0 mg capsule bevat 3,0 mg rivastigmine.

Elke Prometax 4,5 mg capsule bevat 4,5 mg rivastigmine.

Elke Prometax 6,0 mg capsule bevat 6,0 mg rivastigmine.

Hoe ziet Prometax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Prometax 1,5 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een geel kapje en een gele romp, met rode opdruk "ENA 713 1,5 mg" op de romp.
- Prometax 3,0 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een oranje kapje en een oranje romp, met rode opdruk "ENA 713 3 mg" op de romp.
- Prometax 4,5 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een rood kapje en een rode romp, met witte opdruk "ENA 713 4,5 mg" op de romp.
- Prometax 6,0 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een rood kapje en een oranje romp, met rode opdruk "ENA 713 6 mg" op de romp.

Ze zijn verpakt in blisterverpakkingen, die beschikbaar zijn in drie verschillende verpakkingsgrootten (28, 56 of 112 capsules), maar het is mogelijk dat deze niet allemaal in uw land verkrijgbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanje

Fabrikant

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanje

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Neurenberg

Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Prometax 2 mg/ml drank rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Prometax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Prometax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Prometax is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer of dementie door de ziekte van Parkinson sterven er bepaalde zenuwcellen in de hersenen af, waardoor het gehalte van de neurotransmitter acetylcholine (een stof die de communicatie tussen zenuwcellen mogelijk maakt) te laag wordt. Rivastigmine werkt door het blokkeren van de enzymen die acetylcholine afbreken: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Doordat Prometax deze enzymen blokkeert, kunnen de gehaltes acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Prometax de symptomen van de ziekte van Alzheimer en met de ziekte van Parkinson gepaard gaande dementie te verminderen.

Prometax wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast. De capsules en drank kunnen tevens gebruikt worden voor de behandeling van dementie bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een huidreactie heeft die zich verspreidt buiten de pleistergrootte, als er een meer intense lokale reactie is (zoals blaren, een toename van huidontsteking, zwelling) en als dit niet verbetert binnen 48 uur na het verwijderen van de pleister.

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en neem geen Prometax in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een hartaandoening zoals een onregelmatige of trage hartslag, een “verlengd QT-interval”,

“torsade de pointes”, of als iemand in uw familie een “verlengd QT-interval” heeft of ooit heeft gehad of als u te weinig kalium of magnesium in uw bloed heeft.

- als u een actieve maagzweer heeft of ooit heeft gehad.
- als u moeite met plassen heeft of ooit heeft gehad.
- als u epileptische aanvallen heeft of ooit heeft gehad.
- als u astma of een ernstige luchtwegaandoening heeft of ooit heeft gehad.
- als u slecht werkende nieren heeft of ooit heeft gehad.
- als u een slecht werkende lever heeft of ooit heeft gehad.
- als u last heeft van beven.
- als u een laag lichaamsgewicht heeft.
- als u maagdarmklachten heeft, zoals misselijkheid, braken (overgeven) en diarree. U kunt uitgedroogd zijn (te veel vochtverlies) als overgeven en diarree langer aanhouden.

Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan het nodig zijn dat uw arts u nauwlettender controleert terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u Prometax meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Prometax bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Prometax nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Prometax mag niet tegelijk worden gegeven met andere geneesmiddelen die vergelijkbare effecten hebben als Prometax. Prometax kan van invloed zijn op de werking van anticholinergische geneesmiddelen (geneesmiddelen die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme, voor behandeling van de ziekte van Parkinson of om reisziekte te voorkomen).

Prometax mag niet tegelijk worden gegeven met metoclopramide (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om misselijkheid en overgeven te verminderen of te voorkomen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals stijve armen en benen en trillende handen.

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u Prometax gebruikt, vertel dat dan aan uw arts voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat Prometax de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Let op wanneer Prometax gebruikt wordt samen met bètablokkers (geneesmiddelen zoals atenolol voor de behandeling van een hoge bloeddruk, een beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris) en andere hartkwalen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals een vertraging van de hartslag (bradycardie) die kan leiden tot flauwvallen of bewusteloosheid.

Let op wanneer u Prometax gebruikt samen met andere geneesmiddelen die uw hartritme of de elektrische prikkels van uw hart kunnen beïnvloeden (verlengd QT-interval).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, moeten de voordelen van het gebruik van Prometax afgewogen worden tegen de mogelijke effecten op uw ongeboren kind. Prometax mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Prometax.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Prometax kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, voornamelijk in het begin van de behandeling of bij verhogingen van de dosis. Als u duizelig of slaperig bent, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

Prometax bevat natriumbenzoaat (E211) en natrium

Eén van de inactieve stoffen in Prometax drank is natriumbenzoaat (E211). Benzoëzuur is mild irriterend voor de huid, ogen en slijmvliezen. Dit middel bevat 3 mg natriumbenzoaat (E211) in elke 3 ml drank.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Prometax u moet nemen.

- De behandeling start meestal met een lage dosis.
- Uw arts zal daarna langzaam de dosis verhogen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.
- De hoogste dosis die mag worden ingenomen is tweemaal per dag 6,0 mg.

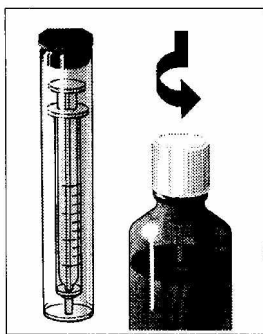
Uw arts zal regelmatig nagaan of het geneesmiddel op de juiste manier werkt bij u. Uw arts zal ook uw gewicht in de gaten houden terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u Prometax meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

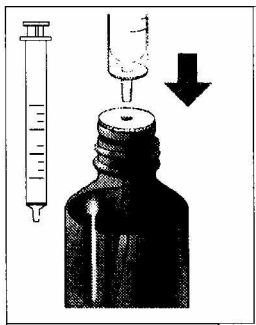
Het innemen van dit middel

- Vertel uw verzorger dat u Prometax gebruikt.
- Om voordeel te hebben van dit middel, moet u dit middel elke dag gebruiken.
- Neem Prometax tweemaal per dag bij het eten in, in de ochtend en de avond.

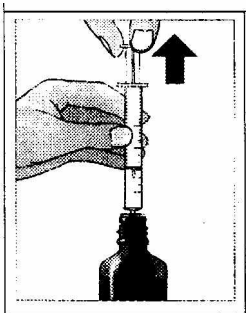
Hoe neemt u dit middel in?



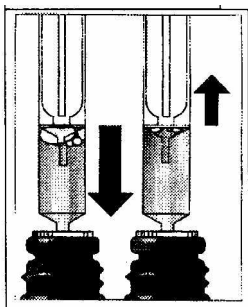
1. Klaarmaken van de fles en de spuit
 - Neem de spuit uit de beschermhuls.
 - Druk de kindveilige dop in en draai hieraan om de fles te openen.



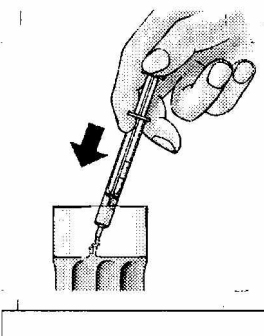
2. Bevestigen van de spuit op de fles
 - Druk de tuit van de spuit in de opening van de witte stopper.



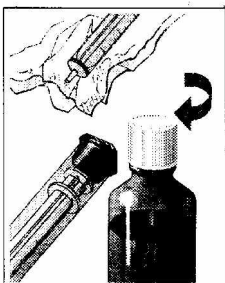
3. Vullen van de spuit
 - Trek de zuiger omhoog tot deze de juiste maatstreep voor de dosis heeft bereikt die uw arts heeft voorgeschreven.



4. Verwijderen van luchtbelllen
 - Verwijder de grote luchtbelllen door de zuiger enkele keren omlaag te duwen en omhoog te trekken.
 - De aanwezigheid van enkele kleine luchtbelllen is niet van belang en zal niet van invloed zijn op uw dosis.
 - Controleer of de dosis nog juist is.
 - Haal vervolgens de spuit van de fles.



5. Uw geneesmiddel innemen
 - Neem uw geneesmiddel rechtstreeks in uit de spuit.
 - U kunt ook uw geneesmiddel met water mengen in een klein glas. Roer en drink de gehele inhoud op.



6. Na het gebruik van de spuit
 - Veeg de buitenkant van de spuit af met een schoon doekje.
 - Stop vervolgens de spuit terug in de beschermhuls.
 - Sluit de fles met de kindveilige dop.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk te veel van dit middel ingenomen? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel Prometax hebben

gebruikt, voelden zich misselijk, moesten overgeven (braken), hadden diarree, hoge bloeddruk en hallucinaties. Een trage hartslag en flauwvallen kunnen ook voorkomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u er achter komt dat u vergeten bent uw dosis Prometax in te nemen, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden als de behandeling met dit middel wordt gestart of als de dosis wordt verhoogd. Gewoonlijk zullen de bijwerkingen langzaam verdwijnen naarmate uw lichaam aan het geneesmiddel went.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Duizeligheid
- Gebrek aan eetlust
- Maagproblemen zoals misselijkheid, braken (overgeven) of diarree

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zweten
- Hoofdpijn
- Maagzuur
- Gewichtsverlies
- Maagpijn
- Zich opgewonden voelen
- Zich moe of zwak voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven of zich verward voelen
- Verlies van eetlust
- Nachtmerries
- Slaperigheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Neerslachtigheid
- Moeite met slapen
- Flauwvallen of onverklaard vallen
- Veranderingen in hoe goed uw lever werkt

Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Pijn op de borst
- Huiduitslag, jeuk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw maag of darm

Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

- Hoge bloeddruk

- Infectie van de urinewegen
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Problemen met de hartslag zoals snelle of langzame hartslag
- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- Ontsteking aan de alveesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met het uitvoeren van bewegingen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstig braken (overgeven), wat kan leiden tot het scheuren van de slokdarm
- Uitdroging (te veel vochtverlies)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoeidheid en verlies van eetlust)
- Agressie, zich rusteloos voelen
- Onregelmatige hartslag
- Pisa-syndroom (een aandoening waarbij onwillekeurige spiersamentrekking optreedt met abnormale buiging van het lichaam en het hoofd naar één kant)

Patiënten met dementie en de ziekte van Parkinson

Deze patiënten krijgen sommige bijwerkingen vaker. Ze kunnen ook enkele andere bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Beven
- Per ongeluk vallen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zich rusteloos voelen
- Langzame en snelle hartslag
- Moeite met slapen
- Te veel speeksel en uitdroging
- Ongebruikelijk langzame bewegingen of bewegingen die u niet onder controle heeft
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met bewegingen uitvoeren en spierzwakte
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Neerslachtigheid
- Hoge bloeddruk

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Onregelmatige hartslag en slechte controle van bewegingen
- Lage bloeddruk

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Pisa-syndroom (een aandoening waarbij onwillekeurige spiersamentrekking optreedt met abnormale buiging van het lichaam en het hoofd naar één kant)
- Huiduitslag

Andere bijwerkingen opgemerkt bij Exelon pleisters voor transdermaal gebruik die kunnen voorkomen bij de drank:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Koorts
- Ernstige verwarring

- Urine-incontinentie (onvermogen om urine goed op te houden)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Hyperactiviteit (heel actief, rusteloos)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Overgevoeligheidsreactie op de plaats waar de pleister was aangebracht, zoals blaren of ontstoken huid

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts, omdat u misschien medische hulp nodig heeft.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
- Rechtop staand bewaren.
- Gebruik Prometax drank binnen 1 maand na openen van de fles.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigminewaterstofattraat. Elke ml bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met rivastigmine base 2,0 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumbenzoaat (E211), citroenzuur, natriumcitraat, geel quinoline WS (E104) en gezuiverd water.

Hoe ziet Prometax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Prometax drank wordt geleverd als een 50 ml of 120 ml heldere, gele oplossing (2,0 mg/ml base) in een amberkleurige glazen fles met een kindveilige sluiting, met een plastic omhulling, verzonken buis en zelfrichtende stop. De drank is verpakt met een orale doseerspuit in een buisvormige plastic houder.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Prometax 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
Prometax 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
Prometax 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Prometax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Prometax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Prometax is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer sterven er bepaalde zenuwcellen in de hersenen af, waardoor het gehalte van de neurotransmitter acetylcholine (een stof die de communicatie tussen zenuwcellen mogelijk maakt) te laag wordt. Rivastigmine werkt door het blokkeren van de enzymen die acetylcholine afbreken: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Doordat Prometax deze enzymen blokkeert, kunnen de gehaltes acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Prometax de symptomen van de ziekte van Alzheimer te verminderen.

Prometax wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ooit eerder een allergische reactie gehad op een soortgelijk geneesmiddel (carbamaatderivaten).
- Als u een huidreactie heeft die zich verspreidt buiten de pleistergrootte, als er een meer intense lokale reactie is (zoals blaren, een toename van huidontsteking, zwelling) en als dit niet verbetert binnen 48 uur na het verwijderen van de pleister.

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en breng geen Prometax pleisters voor transdermaal gebruik aan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een hartaandoening zoals een onregelmatige of trage hartslag, een “verlengd QT-interval”, “torsade de pointes”, of als iemand in uw familie een “verlengd QT-interval” heeft of ooit heeft gehad of als u te weinig kalium of magnesium in uw bloed heeft.
- als u een actieve maagzweer heeft of ooit heeft gehad.
- als u moeite met plassen heeft of ooit heeft gehad.
- als u epileptische aanvallen heeft of ooit heeft gehad.
- als u astma of een ernstige luchtwegaandoening heeft of ooit heeft gehad.
- als u last heeft van beven.
- als u een laag lichaamsgewicht heeft.
- als u maagdarmklachten heeft, zoals misselijkheid, braken (overgeven) en diarree. U kunt uitgedroogd zijn (te veel vochtverlies) als overgeven en diarree langer aanhouden.
- als u een slecht werkende lever heeft.

Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan het nodig zijn dat uw arts u nauwlettender controleert terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u meer dan drie dagen geen pleister aangebracht? Wacht dan met het aanbrengen van de volgende, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Prometax bij pediatrie patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Prometax nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Prometax kan van invloed zijn op de werking van anticholinergische geneesmiddelen, waarvan sommige geneesmiddelen zijn die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme (bijv. dicyclomine), voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (bijv. amantadine) of om bewegingsziekte te voorkomen (bijv. difenhydramine, scopolamine of meclozine).

De Prometax pleister mag niet tegelijk worden gebruikt met metoclopramide (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om misselijkheid en overgeven te verminderen of te voorkomen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals stijve armen en benen en trillende handen.

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u Prometax gebruikt, moet u dit aan de arts vertellen voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat Prometax de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Let op wanneer de Prometax pleister gebruikt wordt samen met bètablokkers (geneesmiddelen zoals atenolol voor de behandeling van een hoge bloeddruk, een beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris) en andere hartkwalen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals een vertraging van de hartslag (bradycardie) die kan leiden tot flauwvallen of bewusteloosheid.

Let op wanneer u Prometax gebruikt samen met andere geneesmiddelen die uw hartritme of de elektrische prikkels van uw hart kunnen beïnvloeden (verlengd QT-interval).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, moeten de voordelen van het gebruik van Prometax afgewogen worden tegen de mogelijke effecten op uw ongeboren kind. Prometax mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Prometax pleisters voor transdermaal gebruik.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Prometax pleisters voor transdermaal gebruik kan flauwvallen en ernstige verwarring veroorzaken. Als u zich slap of verward voelt, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

BELANGRIJK:

- **Verwijder de vorige pleister voordat u ÉÉN nieuwe pleister aanbrengt.**
- **Enkel één pleister per dag.**
- **Knip de pleister niet in stukken.**
- **Druk de pleister gedurende ten minste 30 seconden stevig vast op zijn plaats met de handpalm.**

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke Prometax pleister voor transdermaal gebruik het meest geschikt voor u is.

- Behandeling start meestal met Prometax 4,6 mg/24 u.
- De aanbevolen gebruikelijke dagelijkse dosering is Prometax 9,5 mg/24 u. Indien u dit goed verdraagt, kan de arts overwegen om de dosering te verhogen naar 13,3 mg/24 u.
- Gebruik slechts één Prometax pleister per keer en vervang de pleister na 24 uur door een nieuwe.

Gedurende de behandeling kan uw arts de dosering aanpassen aan uw individuele behoeftes.

Heeft u meer dan drie dagen geen pleister aangebracht? Wacht dan met het aanbrengen van de volgende, totdat u met uw arts heeft overlegd. U kunt verdergaan met de behandeling met pleisters voor transdermaal gebruik in dezelfde dosis als de behandeling niet langer dan drie dagen is onderbroken. Anders zal de arts uw behandeling opnieuw beginnen met Prometax 4,6 mg/24 u.

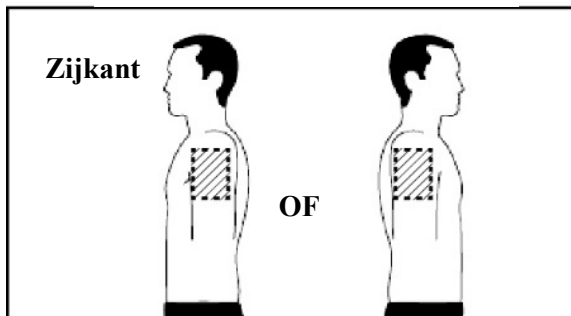
Prometax kan gebruikt worden met eten, drinken en alcohol.

Waar brengt u uw Prometax pleister voor transdermaal gebruik aan?

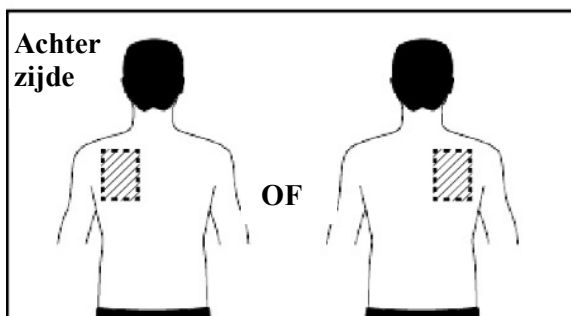
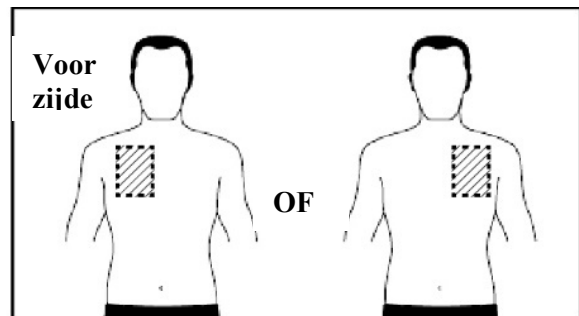
- Voordat u een pleister aanbrengt, zorg ervoor dat uw huid schoon, droog en onbehaard is, vrij is van enig poeder, olie, vochtinbrengende crème of lotion, dat verhinderen kan dat de pleister goed aan uw huid blijft plakken, vrij is van verwondingen, uitslag en/of irritaties.
- **Verwijder voorzichtig een reeds eerder aangebrachte pleister voordat u een nieuwe pleister aanbrengt.** Meerdere pleisters op uw lichaam kan u blootstellen aan een overmatige hoeveelheid van dit geneesmiddel, wat mogelijk gevaarlijk kan zijn.
- Breng **ÉÉN** pleister per dag aan op **SLECHTS ÉÉN** van de mogelijke plaatsen die in de volgende figuren staan afgebeeld:
 - Linker bovenarm of rechter bovenarm
 - Linker of rechter borstkas (vermijd de borsten)
 - Linker of rechter bovenrug
 - Linker of rechter onderrug

Verwijder de vorige pleister iedere 24 uur voordat u ÉÉN nieuwe pleister op SLECHTS ÉÉN van de volgende mogelijke plaatsen aanbrengt.

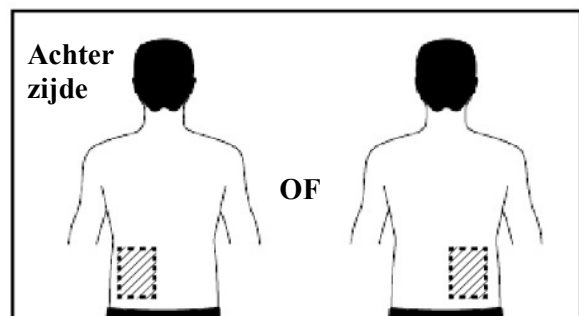
Linker- of rechterbovenarm



Linker- of rechterkant van de borstkas



Linker- of rechterbovenrug



Linker- of rechteronderrug

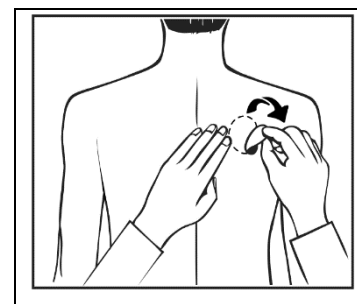
Wanneer u de pleister vervangt, moet u de pleister van de vorige dag verwijderen voordat u een nieuwe pleister aanbrengt, iedere keer op een andere plaats op uw huid (bijvoorbeeld op één dag op de rechterzijde van uw lichaam, dan op de volgende dag op de linkerzijde en op één dag op uw bovenlichaam, dan op de volgende dag op uw onderlichaam). Breng een nieuwe pleister niet tweemaal binnen 14 dagen op dezelfde plaats op de huid aan.

Hoe brengt u uw Prometax pleister voor transdermaal gebruik aan?

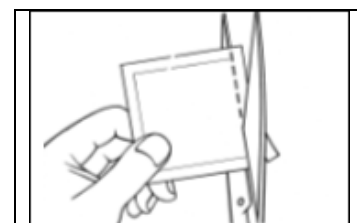
Prometax pleisters zijn dunne, ondoorzichtige, plastic pleisters, die op de huid plakken. Elke pleister is verzegeld in een sacht, die de pleister beschermt totdat u klaar bent om de pleister aan te brengen. Open de sacht niet of haal de pleister er niet uit tot vlak voordat u de pleister aanbrengt.

Verwijder de oude pleister voorzichtig voordat u een nieuwe pleister aanbrengt.

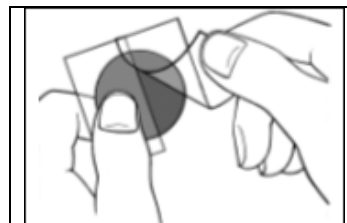
Patiënten die voor het eerst met de behandeling starten en patiënten die opnieuw starten met de behandeling met Prometax na een onderbreking van de behandeling, moeten beginnen bij het tweede plaatje.



- Elke pleister is verzegeld in zijn eigen beschermende sacht. U moet alleen de sacht openen, wanneer u klaar bent om de pleister aan te brengen. Knip de sacht met een schaar open langs de stippellijn en haal de pleister uit de sacht.



- Een beschermstrook bedekt de plakzijde van de pleister. Trek één kant van de beschermstrook los en raak de plakzijde van de pleister niet met uw vingers aan.



- Plaats de plakzijde van de pleister op de boven- of onderrug, bovenarm of borstkas en trek het tweede deel van de beschermstrook los.



- Druk met uw handpalm vervolgens de pleister gedurende ten minste 30 seconden stevig vast op zijn plaats om er zeker van te zijn dat de randen goed plakken.



Als ondersteuning kunt u bijvoorbeeld de dag van de week op de pleister schrijven met een dunne balpen.

De pleister moet continu gedragen worden, totdat het tijd is om de pleister te vervangen door een nieuwe. U zou verschillende plaatsen kunnen uitproberen wanneer u een nieuwe pleister aanbrengt, om plaatsen te vinden die het meest comfortabel voor u zijn en waar uw kleding niet op de pleister schuurt.

Hoe verwijdert u uw Prometax pleister voor transdermaal gebruik?

Trek voorzichtig aan één rand van de pleister om deze langzaam van de huid te verwijderen. Als er plaksel achterblijft op uw huid, week dat gebied dan voorzichtig in warm water en milde zeep of gebruik babyolie om het te verwijderen. Gebruik geen alcohol of andere oplosvloeistoffen (nagellakremover of andere oplosmiddelen).

Was uw handen met water en zeep na het verwijderen van de pleister. In geval van contact met de ogen of als uw ogen rood worden na het hanteren van de pleister, onmiddellijk met overvloedig water spoelen en een arts raadplegen als de symptomen niet verdwijnen.

Kunt u uw Prometax pleister voor transdermaal gebruik dragen, als u gaat baden, zwemmen of zonnen?

- Baden, zwemmen of douchen zouden het plakken van de pleister niet mogen beïnvloeden. Zorg ervoor dat de pleister niet loslaat gedurende deze activiteiten.
- Stel de pleister niet bloot aan enige externe hittebronnen (bijv. overmatig zonlicht, sauna, solarium) voor langere periodes.

Wat moet u doen als een pleister loslaat?

Als er een pleister loslaat, breng dan een nieuwe pleister aan voor de rest van de dag en vervang deze de volgende dag op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk.

Wanneer en hoelang moet u uw Prometax pleister voor transdermaal gebruik aanbrengen?

- Om voordeel van de behandeling te hebben, moet u iedere dag een nieuwe pleister aanbrengen, bij voorkeur op hetzelfde tijdstip van de dag.
- Gebruik slechts één Prometax pleister per keer en vervang de pleister na 24 uur door een nieuwe.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u per ongeluk meer dan één pleister aangebracht? Verwijder dan alle pleisters van uw lichaam en vertel het uw arts dat u per ongeluk meer dan één pleister heeft aangebracht. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel Prometax hebben gebruikt,

voelden zich misselijk, moesten overgeven (braken), hadden diarree, hoge bloeddruk en hallucinaties. Een trage hartslag en flauwvallen kunnen ook voorkomen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u er achter komt dat u vergeten bent een pleister aan te brengen, breng dan onmiddellijk een pleister aan. De volgende dag kunt u de volgende pleister aanbrengen op het gebruikelijke tijdstip. Breng niet twee pleisters tegelijk aan om de vergeten pleister in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Informeer uw arts of apotheker, wanneer u stopt met het gebruik van de pleister.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kunnen Prometax pleisters voor transdermaal gebruik bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden als de behandeling met dit middel wordt gestart of als de dosis wordt verhoogd. Gewoonlijk zullen de bijwerkingen langzaam verdwijnen naarmate uw lichaam aan het geneesmiddel went.

Verwijder de pleister en neem onmiddellijk contact op met uw arts, wanneer u een van de volgende bijwerkingen opmerkt, die ernstig kunnen worden:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Verlies van eetlust
- Duizeligheid
- Zich opgewonden voelen
- Urine-incontinentie (onvermogen om urine goed op te houden)
- Infectie van de urinewegen
- Angst
- Neerslachtigheid
- Verwarring
- Hoofdpijn
- Flauwvallen
- Maagproblemen zoals misselijkheid, braken (overgeven) of diarree
- Maagzuur
- Maagpijn
- Huiduitslag
- Overgevoeligheidsreactie op de plaats waar de pleister was aangebracht, zoals blaren of ontstoken huid
- Zich moe of zwak voelen
- Gewichtsverlies
- Koorts

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Problemen met de hartslag zoals langzame hartslag
- Maagzweer
- Uitdroging (te veel vochtverlies)
- Hyperactiviteit (heel actief, rusteloos)
- Agressie

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Vallen

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- Stijve armen of benen en trillende handen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger – zoals beven, stijfheid en schuifelen
- Ontsteking aan de alvleesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)
- Snelle of onregelmatige hartslag
- Hoge bloeddruk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoeidheid en verlies van eetlust)
- Veranderingen in onderzoeken die laten zien hoe goed uw lever werkt
- Zich rusteloos voelen
- Nachmerries
- Pisa-syndroom (een aandoening waarbij onwillekeurige spiersamentrekking optreedt met abnormale buiging van het lichaam en het hoofd naar één kant)
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Beven
- Slaperigheid
- Huiduitslag, jeuk
- Rode huid
- Blaren

Verwijder de pleister en neem onmiddellijk contact op met uw arts, wanneer u een van bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen opgemerkt bij Prometax capsules of drank, die kunnen voorkomen bij de pleisters voor transdermaal gebruik:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Te veel speeksel
- Zich rusteloos voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven
- Veel zweten

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Onregelmatige hartslag (b.v. snelle hartslag)
- Moeite met slapen
- Onverklaard vallen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw darm
- Pijn op de borst – dit kan veroorzaakt worden door spastische kramp van de hartspier (hartspasme)

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- Hoge bloeddruk
- Ontsteking aan de alvleesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)

- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Sommige mensen die hevig overgegeven hebben hadden last van het scheuren van de slokdarm

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de sachet na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C.
- Bewaar de pleister voor transdermaal gebruik in de sachet tot gebruik.
- Gebruik geen pleister die beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.
- Nadat u een pleister van de huid verwijderd heeft, vouw deze dan dubbel met de plakzijdes naar binnen en druk ze samen. Stop de gebruikte pleister terug in zijn verpakking en gooi deze zodanig weg, dat kinderen er niet bij kunnen. Raak uw ogen niet met uw vingers aan en was uw handen direct met zeep en water na het verwijderen van de pleister. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigmine.
 - Prometax 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik: Elke pleister die 4,6 mg rivastigmine afgeeft per 24 uur, is 5 cm² en bevat 9 mg rivastigmine.
 - Prometax 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik: Elke pleister die 9,5 mg rivastigmine afgeeft per 24 uur, is 10 cm² en bevat 18 mg rivastigmine.
 - Prometax 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik: Elke pleister die 13,3 mg rivastigmine afgeeft per 24 uur, is 15 cm² en bevat 27 mg rivastigmine.
- De andere stoffen in dit middel zijn gelakte polyethyleentereftalaat film, alfa-tocoferol, poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat), acryl copolymeer, siliconenolie, dimethicon, fluoropolymeer gecoate polyester film.

Hoe ziet Prometax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister bestaande uit drie lagen. De buitenlaag is beige en gemarkeerd met één van het volgende:

- “Prometax”, “4.6 mg/24 h” en “AMCX”,
- “Prometax”, “9.5 mg/24 h” en “BHDI”,
- “Prometax”, “13.3 mg/24 h” en “CNFU”.

Elke pleister voor transdermaal gebruik zit in één verzegelde sachet. De pleisters zijn verkrijgbaar in dozen met 7 of 30 sachets en in multi-verpakkingen met 60 of 90 sachets. Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.