

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 1,5 mg cápsulas
Prometax 3,0 mg cápsulas
Prometax 4,5 mg cápsulas
Prometax 6,0 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prometax 1,5 mg cápsulas

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.

Prometax 3,0 mg cápsulas

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3,0 mg de rivastigmina.

Prometax 4,5 mg cápsulas

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.

Prometax 6,0 mg cápsulas

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6,0 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas

Prometax 1,5 mg cápsulas

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa e corpo amarelos, com a expressão “ENA 713 1,5 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

Prometax 3,0 mg cápsulas

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa e corpo cor de laranja, com a expressão “ENA 713 3 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

Prometax 4,5 mg cápsulas

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa e corpo vermelhos, com a expressão “ENA 713 4,5 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta branca.

Prometax 6,0 mg cápsulas

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa vermelha e corpo cor de laranja, com a expressão “ENA 713 6 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.
Tratamento sintomático da demência ligeira a moderadamente grave em doentes com doença de Parkinson idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer ou da demência associada à doença de Parkinson. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. A terapêutica com rivastigmina só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para vigiar regularmente a ingestão do medicamento pelo doente.

Posologia

A rivastigmina deve ser administrada duas vezes por dia, com as refeições da manhã e da noite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

Dose inicial

1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose

A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes por dia. Se esta dose for bem tolerada após um mínimo de duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes por dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e mais tarde para 6 mg, duas vezes por dia, devem ser também baseados na boa tolerância da dose em curso, e podem ser considerados após um mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observadas reações adversas (ex.: náuseas, vômitos, dor abdominal ou perda de apetite), diminuição do peso ou agravamento dos sintomas extrapiramidais (ex.: tremor) em doentes com demência associada à doença de Parkinson durante o tratamento, estes podem responder à omissão de uma ou mais tomas. Se as reações adversas persistirem, a dose diária deve ser temporariamente reduzida para a dose anterior bem tolerada ou o tratamento poderá ser interrompido.

Dose de manutenção

A dose eficaz é de 3 a 6 mg, duas vezes por dia; para alcançar o máximo benefício terapêutico os doentes devem ser mantidos na dose mais elevada bem tolerada. A dose diária máxima recomendada é de 6 mg, duas vezes por dia.

O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto existir um benefício terapêutico para o doente. Por esta razão, o benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado numa base regular, especialmente em doentes tratados com doses inferiores a 3 mg, duas vezes por dia. Se após 3 meses de tratamento em dose de manutenção o doente não apresentar uma mudança favorável na sua taxa de declínio nos sintomas de demência, o tratamento deverá ser interrompido. A interrupção deverá também ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente.

A resposta individual à rivastigmina não pode ser prevista. Contudo, um maior efeito terapêutico foi verificado em doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado em doentes com doença de Parkinson com alucinações visuais (ver secção 5.1).

Os efeitos do tratamento não foram estudados em ensaios controlados com placebo além de 6 meses.

Reinício da terapêutica

Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia. A titulação da dose deve então ser realizada como acima descrito.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas dose-dependentes. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave, porém, Prometax cápsulas pode ser utilizado nesta população de doentes desde que efetuado com monitorização apropriada (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Prometax na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa rivastigmina, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o adesivo transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A incidência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com as doses mais elevadas. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia, de modo a reduzir a possibilidade de reações adversas (ex.: vómitos).

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o adesivo transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Estas reações não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do adesivo transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reações no local de aplicação se alastrem para além da área do adesivo transdérmico, se existir evidência de uma reação local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reações no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao adesivo transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao adesivo transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que apresentaram dermatite alérgica (disseminada) quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Titulação de dose: Foram observadas reações adversas (ex: hipertensão e alucinações em doentes com demência de Alzheimer, e agravamento dos sintomas extrapiramidais, em particular tremor, em doentes com demência associada à doença de Parkinson) pouco depois de um aumento de dose. Estes podem responder a uma redução da dose. Noutros casos, Prometax foi interrompido (ver secção 4.8).

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vômitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso. Os inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina, têm sido associados a perda de peso nestes doentes. Durante a terapêutica, o peso dos doentes deve ser vigiado.

Em caso de vômitos graves associados ao tratamento com rivastigmina, deverá ser feito um ajuste de dose apropriado, tal como recomendado na secção 4.2. Alguns casos de vômitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.8). Estes acontecimentos ocorreram particularmente após incrementos de dose ou após administração de doses elevadas de rivastigmina.

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase incluindo a rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia o que constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsade de pointes*, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com prolongamento do intervalo QT pré-existente, ou com história familiar ou com risco mais elevado de desenvolver *torsade de pointes*; por exemplo, naqueles com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradiarritmias, uma predisposição para hipocalcemia ou hipomagnesemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou *torsade de pointes*. Pode também ser necessária monitorização clínica (ECG) (ver secções 4.5 e 4.8).

Deve tomar-se cuidado quando se utiliza rivastigmina em doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8).

A rivastigmina pode causar aumento das secreções ácidas gástricas. Deve tomar-se cuidado ao tratar doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições.

Os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado em doentes com história clínica de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar obstrução urinária e convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar doentes predispostos a tais doenças.

O uso de rivastigmina não foi investigado em doentes com demência da doença de Alzheimer grave ou associada à doença de Parkinson, outros tipos de demência ou outros tipos de alteração da memória (ex.: declínio cognitivo relacionado com a idade). Logo, a utilização nesta população de doentes não é recomendada.

Tal como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais. Foi observado um agravamento (incluindo bradicinesia, discinesia, alterações da marcha) e um aumento na incidência ou gravidade do tremor em doentes com demência associada à doença de Parkinson (ver secção 4.8). Estes acontecimentos levaram à interrupção da rivastigmina em alguns casos (ex.: interrupções devidas ao tremor 1,7% com rivastigmina vs. 0% com placebo). A monitorização clínica é recomendada para estas reações adversas.

Populações especiais

Podem ocorrer mais reações adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). As doses recomendadas para titulação de acordo com a tolerabilidade individual devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Prometax pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reações adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reações adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes de dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas. A rivastigmina pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (ex. oxibutinina, tolterodina).

Foram notificados efeitos aditivos que levam a bradicardia (o que pode resultar em síncope) com o uso combinado de diferentes betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. É expectável que os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados com o maior risco, mas também foram recebidas notificações de doentes que tomam outros bloqueadores beta. Por isso recomenda-se precaução quando a rivastigmina é usada concomitantemente com bloqueadores beta e também outros agentes que provocam bradicardia (ex. antiarrítmicos de classe III, antagonistas dos canais de cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Dado que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsades de pointes*, a associação de rivastigmina com medicamentos que podem induzir o prolongamento do intervalo QT ou *torsades de pointes*, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veraliprida), pimizida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina e moxifloxacina deve ser observada com precaução e a monitorização clínica (ECG) pode também ser necessária.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

De acordo com o seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo, mediado pela butirilcolinesterase, de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em animais, a rivastigmina e/ou metabolitos atravessam a placenta. Desconhece-se se isto ocorre em seres humanos. Não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos (ver seção 5.3). Não são conhecidos efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente quando se inicia o tratamento ou se aumenta a dose. Como consequência, a rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Por esse motivo, a capacidade dos doentes com demência, que tomam rivastigmina, continuarem a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas (RA) mais vulgarmente notificadas foram efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas (38%) e vômitos (23%), especialmente durante a titulação de dose. Em ensaios clínicos, verificou-se que as doentes do sexo feminino são mais suscetíveis que os doentes do sexo masculino a reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas na Tabela 1 e Tabela 2 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As seguintes reações adversas, listadas abaixo na Tabela 1, foram observadas em doentes com demência de Alzheimer tratados com Prometax.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Muito raros	Infeções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Frequente	Apetite diminuído
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Pesadelos
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão
Frequentes	Ansiedade
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade, agitação
Doenças do sistema nervoso	

Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Raros	<i>Angina pectoris</i>
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Muito frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vômitos graves estavam associados com rutura esofágica (ver secção 4.4).
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Queda
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas com Prometax adesivos transdérmicos: delírio, piroxia, diminuição do apetite, incontinência urinária (frequentes), hiperatividade psicomotora (pouco frequentes), eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica (desconhecido).

A Tabela 2 indica quais as reações adversas notificadas em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com Prometax cápsulas.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Diminuição do apetite
Frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Frequentes	Alucinações visuais

Frequentes	Depressão
Desconhecido	Agressividade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Doença de Parkinson (agravamento)
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Frequentes	Hipocinesia
Frequentes	Rigidez em roda dentada
Pouco frequentes	Distonia
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Frequentes	Hipertensão
Pouco frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vômitos
Frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Frequentes	Hipersecreção salivar
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Desconhecido	Dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Queda
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Distúrbios da marcha
Frequentes	Marcha Parkinsónica

A seguinte reação adversa adicional foi observada num estudo de doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com Prometax adesivos transdérmicos: agitação (frequente).

A Tabela 3 lista o número e a percentagem de doentes de um ensaio clínico específico de 24 semanas conduzido com Prometax em doentes com demência associada à doença de Parkinson com acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir um agravamento dos sintomas Parkinsonianos.

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)

Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem accidental não estiveram associados a nenhuns sinais ou sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina 24 horas após a sobredosagem.

A toxicidade colinérgica tem sido notificada com sintomas muscarínicos que são observados com envenenamentos moderados, tais como miose, rubor, distúrbios digestivos, incluindo dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimejamento, hipotensão e hipersecreção salivar.

Em casos mais graves podem desenvolver-se efeitos nicotínicos tais como fraqueza muscular, fasciculações, convulsões e paragem respiratória com possível desfecho fatal.

Adicionalmente existem casos pós-comercialização de tonturas, tremor, cefaleia, sonolência, estado confusional, hipertensão, alucinações e mal-estar.

Monitorização

Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens maciças, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, pela formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em homens adultos jovens saudáveis, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina, foi semelhante à inibição da AChE.

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (*Progressive Deterioration Scale*, uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças, etc.).

Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10% na PDS.

Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6–12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações diretas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

Medição de Resposta	Doentes com Resposta Clinicamente Relevante (%)			
	Intenção de Tratar		Última Observação Realizada	
	Rivastigmina	Placebo	Rivastigmina	Placebo

	6–12 mg N=473	N=472	6–12 mg N=379	N=444
ADAS-Cog: melhoria de pelo menos 4 pontos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: melhoria	29***	18	32***	19
PDS: melhoria de pelo menos 10%	26***	17	30***	18
Melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS	10*	6	12**	6

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

Ensaio clínico na demência associada à doença de Parkinson

A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada num ensaio principal de 24 semanas, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado por placebo e na sua extensão de 24 semanas de fase aberta. Os doentes envolvidos neste estudo obtiveram uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes que foram avaliadas em intervalos regulares durante um período de 6 meses de tratamento, como é demonstrado em baixo na Tabela 5: a ADAS-Cog, uma medida de cognição, e a medida global ADCS-CGIC (*Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabela 5

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + população RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Valor basal médio ± DP	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	na	na
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada		2,88 ¹		na
Valor de p versus placebo		<0,001 ¹		0,007 ²
ITT – população LOCF	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Valor basal médio ± DP	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	na	na
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada		3,54 ¹		na
Valor de p versus placebo		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

² Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efetuada com base no teste de van Elteren

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

Apesar do efeito terapêutico ter sido demonstrado na maioria dos doentes do ensaio, os dados sugerem que se verificou um maior efeito terapêutico no subgrupo de doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson em comparação com o placebo. Do mesmo modo, um efeito

terapêutico superior foi observado nos doentes com alucinações visuais (ver Tabela 6).

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Doentes com alucinações visuais		Doentes sem alucinações visuais	
ITT + população RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Valor basal médio ± DP	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Média da diferença às 24 semanas ± DP	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferença no tratamento ajustada	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)	
ITT – população RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Valor basal médio ± DP	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Prometax em todos os subgrupos da população pediátrica em tratamento da demência de Alzheimer e em tratamento da demência em doentes com doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A rivastigmina é rápida e completamente absorvida. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da rivastigmina com a sua enzima alvo, o aumento da biodisponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que o esperado com o aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é cerca de 36%±13%. A administração de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{\text{máx}}$) em 90 min., diminui a $C_{\text{máx}}$ e aumenta a AUC (área sob a curva) em aproximadamente 30%.

Distribuição

A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume aparente de distribuição da ordem de 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformação

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semivida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos *in vitro* não é esperada interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas dos citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Eliminação

A rivastigmina inalterada não se encontra na urina; a excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação. Após a administração de ¹⁴C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acumulação de rivastigmina ou do metabolito descarbamilado em doentes com doença de Alzheimer.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que o uso de nicotina aumenta a depuração oral de rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n = 75 fumadores e 549 não fumadores) a tomar doses de rivastigmina cápsula oral até 12 mg/dia.

Populações especiais

Idosos

Enquanto a biodisponibilidade da rivastigmina é maior nos voluntários saudáveis idosos do que em jovens, os estudos em doentes com Alzheimer entre os 50 e os 92 anos não demonstraram nenhuma alteração na biodisponibilidade com a idade.

Compromisso hepático

A C_{máx} da rivastigmina foi aproximadamente 60% mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

A C_{máx} e a AUC da rivastigmina foram mais do dobro em indivíduos com compromisso renal moderado, em comparação com indivíduos saudáveis; no entanto, não se verificaram alterações na C_{máx} e AUC da rivastigmina em indivíduos com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade por administração repetida em ratos, ratinhos e cães apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. Não foram atingidas as margens de segurança para a exposição humana nos estudos em animais devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10⁴ vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo. O principal metabolito NAP226-90 também não demonstrou potencial genotóxico.

Não se encontrou qualquer indício de carcinogenicidade nos estudos em ratinhos e ratos na dose máxima tolerada, embora a exposição à rivastigmina e seus metabolitos tenha sido inferior à exposição humana. Quando normalizada para a área de superfície corporal, a exposição à rivastigmina e seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à dose diária humana máxima recomendada de

12 mg/dia; contudo, quando comparada com a dose humana máxima, obteve-se nos animais uma dose aproximadamente 6 vezes maior.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas grávidas de ratos e coelhos não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos orais com ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo da geração dos pais ou da descendência.

Foi identificado um ligeiro potencial de irritação do olho ou mucosa com rivastigmina num estudo em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Gelatina
Estearato de magnésio
Hipromelose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Goma laca

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de fita de PVC transparente com folha de cobertura azul com 14 cápsulas. Cada caixa contém 28, 56 ou 112 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Prometax 1,5 mg cápsulas

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg cápsulas

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg cápsulas

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg cápsulas

EU/1/98/092/010-12

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de dezembro de 1998

Data da última renovação: 21 de maio de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 2 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 2 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada 3 ml de solução oral contém 3 mg de benzoato de sódio (E211).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Solução límpida, amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

Tratamento sintomático da demência ligeira a moderadamente grave em doentes com doença de Parkinson idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer ou da demência associada à doença de Parkinson. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. A terapêutica com rivastigmina só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para vigiar regularmente a ingestão do medicamento pelo doente.

Posologia

A solução oral de rivastigmina deve ser administrada duas vezes por dia, com as refeições da manhã e da noite. A quantidade de solução prescrita deve ser retirada do recipiente utilizando a seringa doseadora fornecida. A solução oral de rivastigmina pode ser ingerida diretamente da seringa. A solução oral de rivastigmina e as cápsulas de rivastigmina podem ser substituídas entre si em doses iguais.

Dose inicial

1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose

A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes por dia. Se esta dose for bem tolerada após um mínimo de duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes por dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e mais tarde para 6 mg, duas vezes por dia, devem ser também baseados na boa tolerância da dose em curso, e podem ser considerados após um mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observadas reações adversas (ex.: náuseas, vômitos, dor abdominal ou perda de apetite), diminuição do peso ou agravamento dos sintomas extrapiramidais (ex.: tremor) em doentes com demência associada à doença de Parkinson durante o tratamento, estes podem responder à omissão de uma ou mais tomas. Se as reações adversas persistirem, a dose diária deve ser temporariamente reduzida para a dose anterior bem tolerada ou o tratamento poderá ser interrompido.

Dose de manutenção

A dose eficaz é de 3 a 6 mg, duas vezes por dia; para alcançar o máximo benefício terapêutico os doentes devem ser mantidos na dose mais elevada bem tolerada. A dose diária máxima recomendada é de 6 mg, duas vezes por dia.

O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto existir um benefício terapêutico para o doente. Por esta razão, o benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado numa base regular, especialmente em doentes tratados com doses inferiores a 3 mg, duas vezes por dia. Se após 3 meses de tratamento em dose de manutenção o doente não apresentar uma mudança favorável na sua taxa de declínio nos sintomas de demência, o tratamento deverá ser interrompido. A interrupção deverá também ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente.

A resposta individual à rivastigmina não pode ser prevista. Contudo, um maior efeito terapêutico foi verificado em doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado em doentes com doença de Parkinson com alucinações visuais (ver secção 5.1).

Os efeitos do tratamento não foram estudados em ensaios controlados com placebo além de 6 meses.

Reinício da terapêutica

Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia. A titulação da dose deve então ser realizada como acima descrito.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas dose-dependentes. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave, porém, Prometax solução oral pode ser utilizado nesta população de doentes desde que efetuado com monitorização apropriada (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Prometax na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa rivastigmina, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o adesivo transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A incidência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com as doses mais elevadas. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia, de modo a reduzir a possibilidade de reações adversas (ex.: vômitos).

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o adesivo transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Estas reações não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do adesivo transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reações no local de aplicação se alastrem para além da área do adesivo transdérmico, se existir evidência de uma reação local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reacções no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao adesivo transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao adesivo transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que dermatite alérgica (disseminada) quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Titulação de dose: Foram observadas reações adversas (ex: hipertensão e alucinações em doentes com demência de Alzheimer, e agravamento dos sintomas extrapiramidais, em particular tremor, em doentes com demência associada à doença de Parkinson) pouco depois de um aumento de dose. Estes podem responder a uma redução da dose. Noutros casos, Prometax foi interrompido (ver secção 4.8).

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vômitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso. Os inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina, têm sido associados a perda de peso nestes doentes. Durante a terapêutica, o peso dos doentes deve ser vigiado.

Em caso de vômitos graves associados ao tratamento com rivastigmina, deverá ser feito um ajuste de dose apropriado, tal como recomendado na secção 4.2. Alguns casos de vômitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.8). Estes acontecimentos ocorreram particularmente após incrementos de dose ou após administração de doses elevadas de rivastigmina.

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase incluindo a rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia o que constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsade de pointes*, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com prolongamento do intervalo QT pré-existente, ou com história familiar ou com risco mais elevado de desenvolver *torsade de pointes*; por exemplo, naqueles com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradiarritmias, uma predisposição para hipocalemia ou hipomagnesemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou *torsade de pointes*. Pode também ser necessária monitorização clínica (ECG) (ver secções 4.5 e 4.8).

Deve tomar-se cuidado quando se utiliza rivastigmina em doentes com síndrome do nodo sinusal ou

defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8).

A rivastigmina pode causar aumento das secreções ácidas gástricas. Deve tomar-se cuidado ao tratar doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições.

Os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado em doentes com história clínica de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Os colinómiméticos podem induzir ou exacerbar obstrução urinária e convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar doentes predispostos a tais doenças.

O uso de rivastigmina não foi investigado em doentes com demência da doença de Alzheimer grave ou associada à doença de Parkinson, outros tipos de demência ou outros tipos de alteração da memória (ex.: declínio cognitivo relacionado com a idade). Logo, a utilização nesta população de doentes não é recomendada.

Tal como outros colinómiméticos, a rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais. Foi observado um agravamento (incluindo bradicinesia, discinesia, alterações da marcha) e um aumento na incidência ou gravidade do tremor em doentes com demência associada à doença de Parkinson (ver secção 4.8). Estes acontecimentos levaram à interrupção da rivastigmina em alguns casos (ex.: interrupções devidas ao tremor 1,7% com rivastigmina vs. 0% com placebo). A monitorização clínica é recomendada para estas reações adversas.

Populações especiais

Podem ocorrer mais reações adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). As doses recomendadas para titulação de acordo com a tolerabilidade individual devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Prometax pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Um dos excipientes de Prometax solução oral é o benzoato de sódio (E211). O ácido benzoico é ligeiramente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reações adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reações adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes de dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinómiméticas. A rivastigmina pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (ex. oxibutinina, tolterodina).

Foram notificados efeitos aditivos que levam a bradicardia (o que pode resultar em síncope) com o uso combinado de diferentes betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. É expectável que os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados com o maior risco, mas também foram recebidas notificações de doentes que tomam outros bloqueadores beta. Por isso recomenda-se

precaução quando a rivastigmina é usada concomitantemente com bloqueadores beta e também outros agentes que provocam bradicardia (ex. antiarrítmicos de classe III, antagonistas dos canais de cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Dado que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsades de pointes*, a associação de rivastigmina com medicamentos que podem induzir o prolongamento do intervalo QT ou *torsades de pointes*, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veraliprida), pimizida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina e moxifloxacina deve ser observada com precaução e a monitorização clínica (ECG) pode também ser necessária.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

De acordo com o seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo, mediado pela butirilcolinesterase, de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em animais, a rivastigmina e/ou metabolitos atravessam a placenta. Desconhece-se se isto ocorre em seres humanos. Não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos (ver seção 5.3). Não são conhecidos efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente quando se inicia o tratamento ou se aumenta a dose. Como consequência, a rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Por esse motivo, a capacidade dos doentes com demência, que tomam rivastigmina, continuarem a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas (RA) mais vulgarmente notificadas foram efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas (38%) e vômitos (23%), especialmente durante a titulação de dose. Em ensaios clínicos, verificou-se que as doentes do sexo feminino são mais suscetíveis que os doentes do sexo masculino a

reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas na Tabela 1 e Tabela 2 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As seguintes reações adversas, listadas abaixo na Tabela 1, foram observadas em doentes com demência de Alzheimer tratados com Prometax.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Muito raros	Infeções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Frequente	Apetite diminuído
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Pesadelos
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão
Frequentes	Ansiedade
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade, agitação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Raros	<i>Angina pectoris</i>
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Muito frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vômitos graves estavam associados com rutura esofágica (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Queda
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas com Prometax adesivos transdérmicos: delírio, pirexia, diminuição do apetite, incontinência urinária (frequentes), hiperatividade psicomotora (pouco frequentes), eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica (desconhecido).

A Tabela 2 indica quais as reações adversas notificadas em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com Prometax cápsulas.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Diminuição do apetite
Frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Frequentes	Alucinações visuais
Frequentes	Depressão
Desconhecido	Agressividade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Doença de Parkinson (agravamento)
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Frequentes	Hipocinesia
Frequentes	Rigidez em roda dentada
Pouco frequentes	Distonia
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Frequentes	Hipertensão
Pouco frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos

Frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Frequentes	Hipersecreção salivar
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Desconhecido	Dermatite alérgica(disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Queda
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Distúrbios da marcha
Frequentes	Marcha Parkinsónica

A seguinte reação adversa adicional foi observada num estudo de doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com Prometax adesivos transdérmicos: agitação (frequente).

A Tabela 3 lista o número e a percentagem de doentes de um ensaio clínico específico de 24 semanas conduzido com Prometax em doentes com demência associada à doença de Parkinson com acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir um agravamento dos sintomas Parkinsonianos.

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem acidental não estiveram associados a nenhuns sinais ou sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina 24 horas após a sobredosagem.

A toxicidade colinérgica tem sido notificada com sintomas muscarínicos que são observados com envenenamentos moderados, tais como miose, rubor, distúrbios digestivos, incluindo dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimejamento, hipotensão e hipersecreção salivar.

Em casos mais graves podem desenvolver-se efeitos nicotínicos tais como fraqueza muscular, fasciculações, convulsões e paragem respiratória com possível desfecho fatal.

Adicionalmente existem casos pós-comercialização de tonturas, tremor, cefaleia, sonolência, estado confusional, hipertensão, alucinações e mal-estar.

Monitorização

Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens maciças, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, pela formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em homens adultos jovens saudáveis, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina, foi semelhante à inibição da AChE.

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (*Progressive Deterioration Scale*, uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças, etc.).

Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10% na PDS.

Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6–12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações diretas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

Medição de Resposta	Doentes com Resposta Clinicamente Relevante (%)			
	Intenção de Tratar		Última Observação Realizada	
	Rivastigmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: melhoria de pelo menos 4 pontos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: melhoria	29***	18	32***	19
PDS: melhoria de pelo menos 10%	26***	17	30***	18
Melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS	10*	6	12**	6

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

Ensaio clínico na demência associada à doença de Parkinson

A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada num ensaio principal de 24 semanas, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado por placebo e na sua extensão de 24 semanas de fase aberta. Os doentes envolvidos neste estudo obtiveram uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes que foram avaliadas em intervalos regulares durante um período de 6 meses de tratamento, como é demonstrado em baixo na Tabela 5: a ADAS-Cog, uma medida de cognição, e a medida global ADCS-CGIC (*Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinician's Global*

Impression of Change).

Tabela 5

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + população RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Valor basal médio ± DP	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	na	na
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada		2,88 ¹		na
Valor de p versus placebo		<0,001 ¹		0,007 ²
ITT – população LOCF	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Valor basal médio ± DP	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	na	na
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada		3,54 ¹		na
Valor de p versus placebo		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

² Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efetuada com base no teste de van Elteren

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

Apesar do efeito terapêutico ter sido demonstrado na maioria dos doentes do ensaio, os dados sugerem que se verificou um maior efeito terapêutico no subgrupo de doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson em comparação com o placebo. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado nos doentes com alucinações visuais (ver Tabela 6).

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Doentes com alucinações visuais		Doentes sem alucinações visuais	
ITT + população RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Valor basal médio ± DP	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Média da diferença às 24 semanas ± DP	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferença no tratamento ajustada		4,27 ¹		2,09 ¹
Valor de p versus placebo		0,002 ¹		0,015 ¹
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)	
ITT – população RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)

Valor basal médio ± DP	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Prometax em todos os subgrupos da população pediátrica em tratamento da demência de Alzheimer e em tratamento da demência em doentes com doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A rivastigmina é rápida e completamente absorvida. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da rivastigmina com a sua enzima alvo, o aumento da biodisponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que o esperado com o aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é cerca de 36%±13%. A administração de solução oral de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{\text{máx}}$) em 74 min., diminui a $C_{\text{máx}}$ em 43% e aumenta a AUC (área sob a curva) em aproximadamente 9%.

Distribuição

A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume aparente de distribuição da ordem de 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformação

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semivida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos *in vitro* não é esperada interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas dos citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Eliminação

A rivastigmina inalterada não se encontra na urina; a excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação. Após a administração de ¹⁴C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acumulação de rivastigmina ou do metabolito descarbamilado em doentes com doença de Alzheimer.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que o uso de nicotina aumenta a depuração

oral de rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n = 75 fumadores e 549 não fumadores) a tomar doses de rivastigmina cápsula oral até 12 mg/dia.

Populações especiais

Idosos

Enquanto a biodisponibilidade da rivastigmina é maior nos voluntários saudáveis idosos do que em jovens, os estudos em doentes com Alzheimer entre os 50 e os 92 anos não demonstraram nenhuma alteração na biodisponibilidade com a idade.

Compromisso hepático

A $C_{\text{máx}}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60% mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

A $C_{\text{máx}}$ e a AUC da rivastigmina foram mais do dobro em indivíduos com compromisso renal moderado, em comparação com indivíduos saudáveis; no entanto, não se verificaram alterações na $C_{\text{máx}}$ e AUC da rivastigmina em indivíduos com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade por administração repetida em ratos, ratinhos e cães apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. Não foram atingidas as margens de segurança para a exposição humana nos estudos em animais devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo. O principal metabolito NAP226-90 também não demonstrou potencial genotóxico.

Não se encontrou qualquer indício de carcinogenicidade nos estudos em ratinhos e ratos na dose máxima tolerada, embora a exposição à rivastigmina e seus metabolitos tenha sido inferior à exposição humana. Quando normalizada para a área de superfície corporal, a exposição à rivastigmina e seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à dose diária humana máxima recomendada de 12 mg/dia; contudo, quando comparada com a dose humana máxima, obteve-se nos animais uma dose aproximadamente 6 vezes maior.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas grávidas de ratos e coelhos não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos orais com ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo da geração dos pais ou da descendência.

Foi identificado um ligeiro potencial de irritação do olho ou mucosa com rivastigmina num estudo em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Benzoato de sódio (E211)
Ácido cítrico
Citrato de sódio
Amarelo de quinoleína (E104)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Prometax solução oral deve ser utilizado no prazo de 1 mês após a abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.

Conservar na posição vertical.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar tipo III com uma tampa resistente à abertura por crianças, um tubo imerso e uma peça para fixação deste tubo. Frasco de 50 ml ou 120 ml. A solução oral é embalada com uma seringa doseadora num tubo recipiente de plástico.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A quantidade de solução prescrita deve ser retirada do frasco utilizando a seringa doseadora fornecida.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de dezembro de 1998
Data da última renovação: 21 de maio de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo transdérmico liberta 4,6 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada adesivo transdérmico de 5 cm² contém 9 mg de rivastigmina.

Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo transdérmico liberta 9,5 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada adesivo transdérmico de 10 cm² contém 18 mg de rivastigmina.

Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo transdérmico liberta 13,3 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada adesivo transdérmico de 15 cm² contém 27 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo transdérmico é um fino adesivo transdérmico tipo-matriz contendo três camadas. A parte exterior da camada de revestimento é bege e rotulada com “Prometax”, “4.6 mg/24 h” e “AMCX”.

Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo transdérmico é um fino adesivo transdérmico tipo-matriz contendo três camadas. A parte exterior da camada de revestimento é bege e rotulada com “Prometax”, “9.5 mg/24 h” e “BHDI”.

Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo transdérmico é um fino adesivo transdérmico tipo-matriz contendo três camadas. A parte exterior da camada de revestimento é bege e rotulada com “Prometax”, “13.3 mg/24 h” e “CNFU”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. Similarmente a qualquer tratamento iniciado em doentes com demência, a terapia

com rivastigmina só deve ser iniciada se existir um cuidador disponível para administrar regularmente e monitorizar o tratamento.

Posologia

Adesivos transdérmicos	Taxas de libertação de Rivastigmina <i>in vivo</i> em 24 h
Prometax 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Prometax 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Dose inicial

O tratamento é iniciado com 4,6 mg/24 h.

Dose de manutenção

Se esta dose for bem tolerada de acordo com o médico assistente e após um período mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose diária eficaz recomendada, e que deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício terapêutico.

Aumento de dose

9,5 mg/24 h é a dose diária eficaz recomendada e deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício terapêutico. Se esta dose for bem tolerada e apenas após um período mínimo de seis meses de tratamento com 9,5 mg/24 h, o médico assistente pode considerar um aumento de dose para 13,3 mg/24 h em doentes que demonstraram uma deterioração cognitiva significativa (por ex: diminuição na escala MMSE) e/ou declínio funcional (com base na avaliação médica) enquanto recebiam a dose diária eficaz recomendada de 9,5 mg/24 h (ver secção 5.1).

O benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado regularmente. A descontinuação deve ser ponderada caso deixe de existir evidência de efeito terapêutico com a dose ótima.

O tratamento deve ser interrompido temporariamente se forem observadas reações adversas gastrointestinais e até estas reações adversas estarem resolvidas. O tratamento com adesivos transdérmicos pode ser retomado com a mesma dose se o tratamento não for interrompido por mais de três dias. Caso contrário, o tratamento deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

A mudança de cápsulas ou de solução oral para adesivos transdérmicos

Com base na comparação da exposição entre a rivastigmina oral e transdérmica (ver secção 5.2), os doentes tratados com Prometax cápsulas ou solução oral podem ser transferidos para adesivos transdérmicos de Prometax da seguinte forma:

- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 3 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 6 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose fixa e bem tolerada de rivastigmina oral de 9 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h. Se a dose oral de 9 mg/dia não for fixa e bem tolerada, é recomendada a transferência para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 12 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h.

Após a transferência para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h, se estes forem bem tolerados após um mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose eficaz recomendada.

É recomendado aplicar o primeiro adesivo transdérmico no dia seguinte à última dose oral.

Populações especiais

- População pediátrica: Não existe utilização relevante de Prometax na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.
- Doentes com peso corporal inferior a 50 kg: Deve ter-se precaução especial na titulação acima da dose eficaz recomendada de 9,5 mg/24 h em doentes com peso corporal inferior a 50 kg (ver secção 4.4). Eles podem ter mais reações adversas e serem mais suscetíveis de descontinuar o tratamento devido às reações adversas. Compromisso hepático: Devido ao aumento da exposição no compromisso hepático ligeiro a moderado como observado nas formulações orais, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual. Doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ter mais reações adversas dose-dependentes. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave. Na titulação destes doentes deve ser tomada precaução especial (ver secções 4.4 e 5.2).
- Compromisso renal: Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Modo de administração

Os adesivos transdérmicos devem ser aplicados uma vez por dia na pele limpa, seca, sem pelo, intacta e saudável, na parte superior ou inferior das costas, na parte superior do braço ou tórax, num local em que não sejam deslocados pela roupa justa. Não é recomendado aplicar o adesivo transdérmico na coxa ou no abdómen devido à diminuição da biodisponibilidade da rivastigmina que é observada quando o adesivo transdérmico é aplicado nessas áreas do corpo.

O adesivo transdérmico não deve ser aplicado na pele vermelha, irritada ou cortada. A reaplicação no mesmo local exato nos 14 dias seguintes deve ser evitada para minimizar o risco potencial de irritação cutânea.

Doentes e cuidadores devem ser instruídos sobre as instruções de administração importantes:

- O adesivo transdérmico do dia anterior deve ser removido antes da aplicação diária de um novo (ver secção 4.9).
- O adesivo transdérmico deve ser substituído por um novo após 24 horas. Apenas um adesivo transdérmico deve ser utilizado de cada vez (ver secção 4.9).
- O adesivo transdérmico deve ser pressionado firmemente durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão até que os bordos estejam bem colados.
- Se o adesivo transdérmico cair, deve ser aplicado um novo para o resto do dia e depois deverá ser substituído à hora habitual do dia seguinte.
- O adesivo transdérmico pode ser utilizado em situações da vida diária, incluindo tomar banho e durante o tempo quente.
- O adesivo não deve ser exposto a qualquer fonte de calor externa (por ex. excesso de luz solar, saunas, solário) por longos períodos de tempo.
- O adesivo transdérmico não deve ser cortado em pedaços.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa rivastigmina, a outros derivados carbamatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o adesivo transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A incidência e a gravidade das reações adversas geralmente aumenta com o aumento das doses, particularmente com alterações da dose. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três

dias, deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

Má utilização do medicamento e erros de dosagem que resultam em sobredosagem

A má utilização do medicamento e erros de dosagem com Prometax adesivo transdérmico resultaram em reações adversas graves: alguns casos requereram hospitalização, e raramente conduziram à morte (ver secção 4.9). A maioria dos casos de má utilização do medicamento ou de erros de dosagem esteve relacionada com a não remoção do adesivo transdérmico anterior quando aplicado um novo e o uso de múltiplos adesivos transdérmicos em simultâneo. Os doentes e respetivos cuidadores devem ser instruídos acerca das instruções de administração importantes de Prometax adesivo transdérmico (ver secção 4.2).

Distúrbios gastrointestinais

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vómitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Perda de peso

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso enquanto tomam inibidores das colinesterases, incluindo rivastigmina. O peso dos doentes deve ser monitorizado durante a terapêutica com adesivos transdérmicos de Prometax.

Bradicardia

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase incluindo a rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia o que constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsade de pointes*, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com prolongamento do intervalo QT pré-existente, ou com história familiar ou com risco mais elevado de desenvolver *torsade de pointes*; por exemplo, naqueles com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradiarritmias, uma predisposição para hipocalcemia ou hipomagnesemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou *torsade de pointes*. Pode também ser necessária monitorização clínica (ECG) (ver secções 4.5 e 4.8).

Outras reações adversas

Tem de se ter cuidado quando se prescrevem adesivos transdérmicos de Prometax a:

- doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8);
- doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições porque a rivastigmina pode causar aumento das secreções gástricas (ver secção 4.8);
- doentes com predisposição para obstrução urinária e convulsões pois os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar estas doenças;
- doentes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Reações cutâneas no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o adesivo transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Estas reacções não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do adesivo

transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reações no local de aplicação se alastrem para além da área do adesivo transdérmico, se existir evidência de uma reação local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reações no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao adesivo transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao adesivo transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que apresentaram dermatite alérgica (disseminada) quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Outras advertências e precauções

A rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais.

O contacto com os olhos deve ser evitado depois de manusear os adesivos transdérmicos de Prometax (ver secção 5.3). Devem ser lavadas as mãos com água e sabonete após remoção do adesivo transdérmico. Em caso de contacto com os olhos ou se estes ficarem vermelhos após manuseamento do adesivo transdérmico, lave imediatamente com água suficiente e procure aconselhamento médico se os sintomas não desaparecerem.

Populações especiais

- Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reações adversas e podem estar mais predispostos a interrupção devido a reações adversas (ver secção 4.2). Titule cuidadosamente e monitorize para reações adversas destes doentes (por ex: náuseas ou vômitos prolongados) e considere reduzir a dose de manutenção para o adesivo transdérmico de 4,6 mg/24 h caso estas reações adversas apareçam.
- Compromisso hepático: em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas. As doses recomendadas para titulação de acordo com a tolerabilidade individual devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. Na titulação destes doentes deve ser tomada precaução especial (ver secções 4.2 e 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação com os adesivos transdérmicos de Prometax.

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes de dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas. A rivastigmina pode interferir com a atividade dos medicamentos anticolinérgicos (ex. oxibutinina, tolterodina).

Foram notificados efeitos aditivos que levam a bradicardia (o que pode resultar em síncope) com o uso combinado de diferentes betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. É expectável que

os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados com o maior risco, mas também foram recebidas notificações de doentes que tomam outros bloqueadores beta. Por isso recomenda-se precaução quando a rivastigmina é usada concomitantemente com bloqueadores beta e também outros agentes que provocam bradicardia (ex. antiarrítmicos de classe III, antagonistas dos canais de cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Dado que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsades de pointes*, a associação de rivastigmina com medicamentos que podem induzir o prolongamento do intervalo QT ou *torsades de pointes*, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veraliprida), pimizida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina e moxifloxacina deve ser observada com precaução e a monitorização clínica (ECG) pode também ser necessária.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina oral com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração oral de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina oral.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos usualmente, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensores que atuam centralmente, bloqueadores dos canais de cálcio, agentes inotrópicos, antianginosos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, estrogénios, analgésicos, benzodiazepinas e anti-histamínicos, não foi associada a uma alteração da cinética da rivastigmina nem a um aumento do risco de efeitos indesejáveis clinicamente relevantes.

Devido ao seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo mediado pela butirilcolinesterase de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em animais, a rivastigmina e/ou metabolitos atravessam a placenta. Desconhece-se se isto ocorre em seres humanos. Não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos (ver seção 5.3). Não são conhecidos efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir síncope ou delírios. Como consequência, a rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Logo, em doentes com demência tratados com rivastigmina, a capacidade de continuar a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações cutâneas no local de aplicação (geralmente eritema ligeiro a moderado no local de aplicação) são as mais frequentes reações adversas observadas com a utilização de Prometax adesivo transdérmico. As reações adversas seguintes mais frequentes são de natureza gastrointestinal e incluem náuseas e vômitos.

As reações adversas na Tabela 1 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Resumo tabelado de reações adversas

A Tabela 1 mostra as reações adversas notificadas em 1.670 doentes com demência de Alzheimer tratados em ensaios clínicos, aleatorizados com dupla ocultação, controlados por placebo e fármaco ativo, com Prometax adesivo transdérmico, com a duração de 24-48 semanas e a partir de dados pós-comercialização.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Frequentes	Infeção urinária
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia, diminuição do apetite
Pouco frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Ansiedade, depressão, delírios, agitação
Pouco frequentes	Agressividade
Desconhecido	Alucinações, agitação, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias, síncope, tonturas
Pouco frequentes	Hiperatividade psicomotora
Muito raros	Sintomas extrapiramidais
Desconhecido	Agravamento da doença de Parkinson, convulsões, tremor, sonolência, pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Bradicardia
Desconhecido	Bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular, taquicardia, síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Desconhecido	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal
Pouco frequentes	Úlcera gástrica
Desconhecido	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite, testes de função hepática elevados
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica (disseminada)
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Incontinência urinária

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes	Reações cutâneas no local de aplicação (ex: eritema no local de aplicação*, prurido no local de aplicação*, edema no local de aplicação*, dermatite no local de aplicação, irritação no local de aplicação), condições asténicas (ex: fadiga, astenia), pirexia, perda de peso
Raros	Queda

*Num estudo controlado de 24 semanas em doentes japoneses, foram notificados como “Muito frequentes” eritema no local de aplicação, prurido no local de aplicação, edema no local de aplicação.

Descrição de reações adversas selecionadas

Quando foram utilizadas doses superiores a 13,3 mg/24 h no estudo controlado por placebo supracitado, foram observadas mais frequentemente insónias e insuficiência cardíaca, do que com 13,3 mg/24 h ou placebo, sugerindo uma relação dose-efeito. No entanto, estes acontecimentos não ocorreram com uma maior frequência com Prometax 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos do que com o placebo.

As seguintes reações adversas foram apenas observadas com Prometax cápsulas e solução oral e não nos ensaios clínicos com Prometax adesivos transdérmicos: sonolência, mal-estar, confusão, sudorese aumentada (frequentes); úlceras duodenais, *angina pectoris* (raros); hemorragia gastrointestinal (muito raros); alguns casos de vômitos graves foram associados a rutura esofágica (desconhecidos).

Irritação cutânea

Num ensaio clínico em dupla ocultação, as reações no local de aplicação foram maioritariamente ligeiras a moderadas em termos de gravidade. A incidência de reações cutâneas no local de aplicação que levaram à interrupção foi $\leq 2,3\%$ em doentes tratados com adesivos transdérmicos de Prometax. A incidência de reações cutâneas no local de aplicação que levaram à interrupção foi maior na população asiática com 4,9% e 8,4% da população chinesa e japonesa, respetivamente.

Em dois ensaios clínicos de 24 semanas em dupla ocultação controlados com placebo, as reações cutâneas foram determinadas a cada visita, usando uma escala de classificação da irritação da pele. Quando observadas em doentes tratados com adesivos transdérmicos de Prometax, a irritação da pele foi maioritariamente ligeira ou moderada em termos de gravidade. Foi classificada como grave em $\leq 2,2\%$ de doentes nestes estudos e em $\leq 3,7\%$ dos doentes tratados com adesivos transdérmicos de Prometax num estudo japonês.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem accidental com rivastigmina oral não esteve associada a sinais nem a sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina 24 horas após a sobredosagem..

A toxicidade colinérgica tem sido notificada com sintomas muscarínicos que são observados com envenenamentos moderados, tais como miose, rubor, distúrbios digestivos, incluindo dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimejamento, hipotensão e hipersecreção salivar.

Em casos mais graves podem desenvolver-se efeitos nicotínicos tais como fraqueza muscular, fasciculações, convulsões e paragem respiratória com possível desfecho fatal.

Adicionalmente existem casos pós-comercialização de hipertensão, alucinações e mal-estar. No contexto de pós-comercialização foi notificada sobredosagem com o adesivo transdérmico de Prometax resultante de má utilização/erros de dose (aplicação de vários adesivos transdérmicos simultaneamente) e raramente em ensaios clínicos.

Monitorização

Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 3,4 horas e uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática todos os adesivos transdérmicos de Prometax sejam removidos imediatamente e não seja aplicado mais nenhum adesivo transdérmico nas 24 horas seguintes. Em situações de sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser administrado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens maciças, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, através da formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em homens adultos jovens saudáveis, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina oral foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina oral, foi semelhante à inibição da atividade da AChE.

Ensaio clínico na demência de Alzheimer

A eficácia dos adesivos transdérmicos de Prometax em doentes com demência de Alzheimer foi demonstrada num estudo principal de 24 semanas, com dupla ocultação, controlado com placebo e na sua extensão de fase aberta e num estudo de 48 semanas, em dupla ocultação e com comparador ativo.

Estudo controlado com placebo com duração de 24 semanas

Os doentes envolvidos no estudo controlado com placebo tinham uma pontuação de 10-20 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram aplicados em intervalos periódicos durante as 24 semanas de tratamento. Estes incluíram a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do cuidador) e a ADCS-ADL

(*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, uma avaliação, quantificada pelo cuidador, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante, assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças). Os resultados das 24 semanas para estes três instrumentos estão sumariados na Tabela 2.

Tabela 2

	Prometax adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	Prometax cápsulas 12 mg/dia N = 256	Placebo N = 282
ITT – população LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Valor basal médio ± DP	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor de p <i>versus</i> placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Valor médio ± DP	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Valor de p <i>versus</i> placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Valor basal médio ± DP	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de p <i>versus</i> placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 *versus* placebo

ITT: Intenção de tratar; LOCF: Última observação realizada

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor basal como covariável. Uma variação negativa da ADAS-Cog indica melhoria. Uma variação positiva da ADCS-ADL indica melhoria.

² Baseado no teste CMH (*van Elteren Test*) bloqueado por país. Valores de ADCS-CGIC <4 indicam melhoria.

Na Tabela 3 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante do estudo de 24 semanas controlado com placebo. Neste estudo, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, ausência de agravamento na ADCS-CGIC e ausência de agravamento na ADCS-ADL.

Tabela 3

	Doentes com resposta clinicamente relevante (%)		
	Prometax adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	Prometax cápsulas 12 mg/dia N = 256	Placebo N = 282
ITT – população LOCF			
Pelo menos 4 pontos de melhoria na ADAS-Cog sem agravamento na ADCS-CGIC e ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valor de p <i>versus</i> placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 *versus* placebo

Os modelos compartimentais para os adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 sugeriram uma exposição similar à obtida com uma dose oral de 12 mg/dia.

Estudo controlado com comparador ativo com duração de 48 semanas

Os doentes envolvidos no estudo controlado com comparador ativo tinham uma pontuação inicial de 10-24 na escala MMSE. O estudo foi desenhado para comparar a eficácia do adesivo transdérmico de 13,3 mg/24 h em relação ao adesivo transdérmico de 9,5 mg/24 h durante 48 semanas na fase de tratamento em dupla ocultação em doentes com a doença de Alzheimer que demonstraram declínio funcional e cognitivo após um tratamento inicial de 24-48 semanas na sua extensão de fase aberta enquanto faziam a dose de manutenção de 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico. O declínio funcional foi avaliado pelo investigador e o declínio cognitivo foi definido como uma diminuição >2 pontos na escala MMSE em relação à última visita ou uma diminuição >3 pontos em relação ao valor inicial. A eficácia foi estabelecida através do uso da ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho) e da ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*) que avaliam atividades instrumentais que incluem gestão financeira, preparação de refeições, fazer compras, capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante e capacidade para ficar sozinho sem vigilância. Os resultados das 48 semanas para os dois instrumentos de avaliação estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4

População/Visita		Prometax 15 cm² N = 265		Prometax 10 cm² N = 271		Prometax 15 cm²		Prometa x 10 cm²
		n	Média	n	Média	DLSM	95% IC	Valor p
ADAS-Cog								
LOCF	Basal	264	34,4	268	34,9			
	DB- semana 48	264	38,5	268	39,7			
	Alteração	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Basal	265	27,5	271	25,8			
	Semana 48	265	23,1	271	19,6			
	Alteração	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

IC – Intervalo de confiança.

DLSM –diferença de médias dos mínimos quadrados.

LOCF (*Last Observation Carried Forward*) –última observação realizada.

Pontuação ADAS-cog: uma diferença negativa no DLSM indica maior benefício com Prometax 15 cm² quando comparado com Prometax 10 cm².

Pontuação ADCS-IADL: uma diferença positiva no DLSM indica maior benefício com Prometax 15 cm² quando comparado com Prometax 10 cm².

N é o número de doentes com uma avaliação inicial (última avaliação na fase aberta inicial) e com pelo menos 1 avaliação pós-basal (para LOCF).

The DLSM, 95% CI, e o valor p são baseados no modelo ajustado ANCOVA (análise da covariância) para os países e pontuação basal ADAS-cog.

* p<0,05

Fonte: Estudo D2340-Tabela 11-6 e Tabela 11-7

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão de resultados de estudos com Prometax em todos os subgrupos da população pediátrica em tratamento da demência de Alzheimer (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção da rivastigmina a partir dos adesivos transdérmicos de Prometax é lenta. Após a primeira dose são observadas concentrações plasmáticas detetáveis depois de um intervalo de 0,5-1 hora. A C_{max} é atingida após 10-16 horas. Depois do pico, as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante o restante período de aplicação de 24 horas. Com doses múltiplas (como no estado estacionário), depois do adesivo transdérmico prévio ser substituído por um novo, inicialmente as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante aproximadamente 40 minutos em média, até a absorção do novo adesivo transdérmico aplicado ser mais rápida do que a eliminação, e os níveis plasmáticos começam a aumentar até atingir um novo pico após aproximadamente 8 horas. No estado estacionário, os níveis mínimos são aproximadamente 50% dos níveis do pico, em contraste com a administração oral, onde as concentrações caem para zero virtual entre as doses. Apesar de menos pronunciado do que com a formulação oral, a exposição à rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta proporcionalmente com um fator de 2,6 e 4,9 quando se transfere de 4,6 mg/24 h para 9,5 mg/24 h e para 13,3 mg/24 h, respetivamente. O índice de flutuação (IF), uma medida da diferença relativa entre picos e concentrações mínimas ($C_{max} - C_{min}/C_{avg}$), foi de 0,58 para Prometax 4,6 mg/24 h adesivos transdérmicos, 0,77 para Prometax 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos e 0,72 para Prometax 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos, demonstrando uma flutuação muito menor entre as concentrações mínima e pico do que com a formulação oral (IF=3,96 (6 mg/dia) e 4,15 (12 mg/dia)).

A dose de rivastigmina libertada do adesivo transdérmico em 24 horas (mg/24 h) não pode ser diretamente comparada à quantidade (mg) de rivastigmina contida numa cápsula no que diz respeito à concentração plasmática durante 24 horas.

Com uma dose única, a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos da rivastigmina (normalizados à dose/kg de peso corporal) foi de 43% (C_{max}) e de 49% (AUC_{0-24h}) após administração transdérmica *versus* 74% e 103%, respetivamente, depois da forma oral. A variabilidade interindividual no estado estacionário num estudo na demência de Alzheimer foi de 45% (C_{max}) e 43% (AUC_{0-24h}) após a utilização do adesivo transdérmico, e de 71% e 73%, respetivamente, depois da administração da forma oral.

Uma relação entre a exposição à substância ativa no estado estacionário (rivastigmina e metabolito NAP226-90) e o peso corporal foi observada nos doentes com demência de Alzheimer. Em comparação com um doente com um peso corporal de 65 kg, as concentrações de rivastigmina no estado estacionário num doente com um peso corporal de 35 kg serão aproximadamente o dobro, enquanto que para um doente com um peso corporal de 100 kg, as concentrações serão aproximadamente metade. O efeito do peso corporal na exposição à substância ativa sugere que é necessário atenção especial aos doentes com peso corporal muito baixo durante a fase de titulação crescente (ver secção 4.4).

A exposição (AUC_{∞}) à rivastigmina (e ao metabolito NAP226-90) foi maior quando o adesivo transdérmico foi aplicado na parte superior das costas, tórax ou parte superior do braço e aproximadamente 20-30% menor quando aplicado no abdómen ou coxa.

Não ocorreu acumulação relevante de rivastigmina ou do metabolito NAP226-90 no plasma dos doentes com doença de Alzheimer, exceto nos níveis plasmáticos do segundo dia de terapêutica com o adesivo transdérmico que foram superiores aos do primeiro dia.

Distribuição

A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é fraca (aproximadamente 40%). Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume de distribuição aparente da ordem de 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformação

A rivastigmina é rápida e extensamente metabolizada com um tempo de semivida de eliminação no plasma de aproximadamente 3,4 horas após a remoção do adesivo transdérmico. A eliminação foi limitada pela taxa de absorção (cinética *flip-flop*), o que explica o $t_{1/2}$ mais longo após a aplicação do adesivo transdérmico (3,4 h) *versus* administrações oral ou intravenosa (1,4 a 1,7 h). O metabolismo é primariamente por hidrólise mediada pela colinesterase, ao metabolito NAP226-90. *In vitro*, este metabolito apresenta inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos *in vitro* não é esperada interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas dos citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Baseado na evidência dos estudos em animais, as isoenzimas mais importantes do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A *clearance* plasmática total da rivastigmina foi de aproximadamente 130 litros/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 litros/h depois de uma dose intravenosa de 2,7 mg, o que é consistente com a farmacocinética não linear, sobreproporcional da rivastigmina devido à saturação da sua eliminação.

O rácio AUC_{∞} do metabolito/composto de origem foi aproximadamente de 0,7 após a aplicação do adesivo transdérmico *versus* 3,5 depois da administração oral, indicando que ocorreu muito menos metabolismo após aplicação na derme comparando com o tratamento oral. É formado menos NAP226-90 depois da aplicação do adesivo transdérmico, presumivelmente devido à ausência de metabolismo pré-sistêmico (efeito de primeira passagem no fígado), em contraste com a administração oral.

Eliminação

É encontrada rivastigmina não alterada em quantidades vestigiais na urina; a excreção renal dos metabolitos é a mais importante via de eliminação após a administração do adesivo transdérmico. Após a administração de ^{14}C -rivastigmina oral, a eliminação renal foi rápida e praticamente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que o uso de nicotina aumenta a depuração oral de rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n = 75 fumadores e 549 não fumadores) a tomar doses de rivastigmina cápsula oral até 12 mg/dia.

Populações especiais

Idosos

A idade não tem impacto na exposição à rivastigmina em doentes com doença de Alzheimer tratados com adesivos transdérmicos de Prometax.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos com adesivos transdérmicos de Prometax em doentes com compromisso hepático. Após administração oral, a C_{max} de rivastigmina foi aproximadamente 60% superior e a AUC da rivastigmina foi mais de duas vezes superior em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado do que em indivíduos saudáveis.

Após uma dose oral única de 3 mg ou 6 mg, a depuração oral média da rivastigmina foi aproximadamente 46-63% menor em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (n = 10, de Child-Pugh 5-12, comprovada por biópsia) do que em indivíduos saudáveis (n = 10).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos com adesivos transdérmicos de Prometax em indivíduos com compromisso renal. Com base na análise da população, a depuração da creatinina não mostrou qualquer efeito claro sobre as concentrações em equilíbrio de rivastigmina ou do seu metabolito. Em doentes com insuficiência renal não é necessário ajuste da dose (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por administração repetida oral e tópica em ratinhos, ratos, coelhos, cães e porcos anões apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. As doses orais e tópicas utilizadas em estudos animais foram limitadas devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes superior à exposição clínica previsível. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo. O principal metabolito NAP226-90 também não demonstrou potencial genotóxico.

Não se encontrou evidência de carcinogenicidade nos estudos orais e tópicos em ratinhos e num estudo oral em ratos na dose máxima tolerada. A exposição à rivastigmina e aos seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à exposição em humanos com as doses máximas de cápsulas e adesivos transdérmicos de rivastigmina.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas de ratos e coelhos grávidas não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos orais com ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo da geração dos pais ou da descendência. Não foram realizados estudos específicos na derme de fêmeas grávidas.

Os adesivos transdérmicos de rivastigmina não foram fototóxicos e foram considerados não-sensibilizantes. Noutros estudos de toxicidade na derme foi observado um ligeiro efeito irritante na pele dos animais de laboratório, incluindo controlos. Esta situação pode indicar que os adesivos transdérmicos de Prometax podem potencialmente induzir um eritema ligeiro nos doentes.

Foi identificado um ligeiro potencial de irritação do olho ou mucosa com rivastigmina num estudo em coelhos. Logo os doentes/prestadores de cuidados devem evitar o contacto com os olhos depois de manusear o adesivo transdérmico (ver secção 4.4).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Camada de suporte

Filme lacrado de tereftalato de polietileno

Matriz do medicamento

Alfa-tocoferol

Poli(butimetacrilato, metilmetacrilato)

Copolímero acrílico

Matriz adesiva

Alfa-tocoferol;

Óleo de silicone;
Dimeticone.

Camada de libertação

Filme poliéster, revestido por fluoropolímero

6.2 Incompatibilidades

Para prevenir a interferência com as propriedades adesivas do adesivo transdérmico, não devem ser aplicados cremes, loções ou pós na área da pele onde o medicamento irá ser aplicado.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o adesivo transdérmico dentro da saqueta até utilizar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Prometax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² e 27 mg/15 cm² adesivos transdérmicos são embalados individualmente em saquetas termosseladas, com proteção para crianças, feitas de um material multilaminado de papel/polietileno tereftalato/alumínio/poliacrilonitrilo (PAN) (papel/PET/alu/PAN) ou em saquetas termosseladas, com proteção para crianças, feitas de um material multilaminado composto consistindo em papel/polietileno tereftalato/polietileno/alumínio/poliamido (papel/PET/PE/alu/PA).

Existem embalagens contendo 7 ou 30 saquetas e embalagens múltiplas contendo 60 ou 90 saquetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os adesivos transdérmicos usados devem ser dobrados a meio, com o lado adesivo para dentro, colocados na saqueta original e eliminados seguramente e fora do alcance e da vista das crianças. Os adesivos transdérmicos usados e não usados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico

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

Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico

EU/1/98/092/023-026

EU/1/98/092/035-038

Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico

EU/1/98/092/027-030

EU/1/98/092/039-042

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de dezembro de 1998

Data da última renovação: 21 de maio de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Cápsula

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Solução oral

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Adesivo transdérmico

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer alterações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução (TAIM) no Mercado deve acordar o material educacional final com a Autoridade Nacional Competente.

O TAIM deve assegurar que, após discussões e acordo com a Autoridade Nacional Competente em cada Estado Membro onde Prometax adesivo transdérmico é comercializado, todos os médicos que venham a prescrever Prometax adesivo transdérmico recebam o material informativo contendo os elementos seguintes:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Cartão de memória do doente
- Instruções a fornecer ao doente e prestador de cuidados de saúde com o cartão de memória do doente

O cartão de memória do doente deve conter as mensagens-chave seguintes:

- Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar UM novo adesivo transdérmico.
- Apenas um adesivo transdérmico por dia.
- Não corte o adesivo transdérmico em pedaços.
- Pressione o adesivo transdérmico firmemente no local durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão.
- Como utilizar o cartão de memória para registar a aplicação do adesivo transdérmico e sua remoção.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 1,5 mg cápsulas
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 cápsula contém 1,5 mg de rivastigmina na forma de hidrogenotartarato de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/001	28 cápsulas
EU/1/98/092/002	56 cápsulas
EU/1/98/092/003	112 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 1,5 mg cápsulas
rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Almirall, S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 3,0 mg cápsulas
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 cápsula contém 3,0 mg de rivastigmina na forma de hidrogenotartarato de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/004	28 cápsulas
EU/1/98/092/005	56 cápsulas
EU/1/98/092/006	112 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 3,0 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 3,0 mg cápsulas
rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Almirall, S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 4,5 mg cápsulas
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 cápsula contém 4,5 mg de rivastigmina na forma de hidrogenotartarato de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/007	28 cápsulas
EU/1/98/092/008	56 cápsulas
EU/1/98/092/009	112 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 4,5 mg cápsulas
rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Almirall, S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 6,0 mg cápsulas
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 cápsula contém 6,0 mg de rivastigmina na forma de hidrogenotartarato de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/010	28 cápsulas
EU/1/98/092/011	56 cápsulas
EU/1/98/092/012	112 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 6,0 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 6,0 mg cápsulas
rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Almirall, S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prometax 2 mg/ml solução oral
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 2 mg de rivastigmina na forma de hidrogenotartarato de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: benzoato de sódio (E211), ácido cítrico, citrato de sódio, amarelo de quinoleína (E104) e água purificada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral

50 ml
120 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilize Prometax solução oral no prazo de 1 mês após a abertura do frasco.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.
Conservar na posição vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Prometax 2 mg/ml [apenas na cartonagem]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC [apenas na cartonagem]
SN [apenas na cartonagem]
NN [apenas na cartonagem]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 5 cm² contém 9 mg de rivastigmina e liberta 4,6 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 adesivos transdérmicos
30 adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/019	7 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 5 cm² contém 9 mg de rivastigmina e liberta 4,6 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 adesivos transdérmico. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/021	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 5 cm² contém 9 mg de rivastigmina e liberta 4,6 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 60 (2 embalagens de 30) adesivos transdérmicos
Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/021	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 adesivo transdérmico por saqueta

6. OUTROS

Aplique um adesivo transdérmico por dia. Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar
UM novo adesivo transdérmico.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 10 cm² contém 18 mg de rivastigmina e liberta 9,5 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 adesivos transdérmicos
30 adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/023	7 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 10 cm² contém 18 mg de rivastigmina e liberta 9,5 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 adesivos transdérmicos. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/025	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 10 cm² contém 18 mg de rivastigmina e liberta 9,5 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 60 (2 embalagens de 30) adesivos transdérmicos
Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/025	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 adesivo transdérmico por saqueta

6. OUTROS

Aplique um adesivo transdérmico por dia. Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar
UM novo adesivo transdérmico.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 15 cm² contém 27 mg de rivastigmina e liberta 13,3 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 adesivos transdérmicos
30 adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/027	7 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 15 cm² contém 27 mg de rivastigmina e liberta 13,3 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 adesivos transdérmicos. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/029	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada adesivo transdérmico de 15 cm² contém 27 mg de rivastigmina e liberta 13,3 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 60 (2 embalagens de 30) adesivos transdérmicos
Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o adesivo transdérmico na saqueta até o utilizar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/092/029	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 adesivos transdérmicos (saqueta: papel/PET/PE/alu/PA)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Prometax 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 adesivo transdérmico por saqueta

6. OUTROS

Aplique um adesivo transdérmico por dia. Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar
UM novo adesivo transdérmico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Prometax 1,5 mg cápsulas

Prometax 3,0 mg cápsulas

Prometax 4,5 mg cápsulas

Prometax 6,0 mg cápsulas

rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Prometax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Prometax
3. Como tomar Prometax
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Prometax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prometax e para que é utilizado

A substância ativa de Prometax é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer ou demência devido à doença de Parkinson, algumas células nervosas morrem no cérebro resultando em níveis baixos do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite às células nervosas comunicarem entre si). A rivastigmina funciona através do bloqueio das enzimas que degradam a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Através do bloqueio destas enzimas, o Prometax permite o aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer e da demência associada à doença de Parkinson.

Prometax é utilizado no tratamento de doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, uma perturbação progressiva do cérebro que afeta gradualmente a memória, a capacidade intelectual e o comportamento. As cápsulas e a solução oral também podem ser utilizadas para o tratamento da demência em doentes adultos com doença de Parkinson.

2. O que precisa de saber antes de tomar Prometax

Não tome Prometax

- se tem alergia à rivastigmina (a substância ativa de Prometax) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma reação da pele que se alastra para além do tamanho do adesivo transdérmico, se existir uma reação local mais intensa (tal como bolhas, inflamação da pele, inchaço) e se não melhorar no espaço de 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico.

Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não tome Prometax.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Prometax:

- se tem ou tiver tido uma doença do coração tal como batimento irregular ou lento do coração, prolongamento do intervalo QTc, história familiar de prolongamento do intervalo QTc, *torsade de pointes*, ou tem um baixo nível de potássio ou magnésio.
- se tem ou tiver tido uma úlcera no estômago ativa.
- se tem ou tiver tido dificuldades na passagem da urina.
- se tem ou tiver tido convulsões.
- se tem ou tiver tido asma ou doença respiratória grave.
- se tem ou tiver tido a função renal comprometida.
- se tem ou tiver tido a função hepática comprometida.
- se sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vômitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vômitos ou a diarreia forem prolongados.

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico pode necessitar de o acompanhar mais regularmente enquanto está a tomar este medicamento.

Se não tomou Prometax durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Crianças e adolescentes

Não é relevante a utilização de Prometax na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Prometax

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Prometax não deve ser administrado simultaneamente com outros medicamentos com efeitos semelhantes a Prometax. Prometax pode interferir com os medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para aliviar os espasmos do estômago acompanhados de dor, tratar a doença de Parkinson ou para prevenir o enjoo em viagem).

Prometax não deve ser administrado ao mesmo tempo que a metoclopramida (um medicamento utilizado para aliviar ou prevenir náuseas e vômitos). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas, tais como os membros rígidos e as mãos trémulas.

Em caso de ter de se submeter a cirurgia enquanto estiver a tomar Prometax, deve informar o seu médico antes de lhe serem administrados anestésicos, porque Prometax pode potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Deve ter cuidado ao tomar Prometax em conjunto com beta-bloqueadores (medicamentos, tais como atenolol utilizados para tratar a tensão arterial elevada, angina e outras doenças do coração). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas como diminuição do batimento do coração (bradicardia), levando a desmaios ou perda de consciência.

Deve ter cuidado ao tomar Prometax com outros medicamentos que podem afetar o seu ritmo cardíaco ou o sistema elétrico do seu coração (prolongamento do intervalo QT).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, os benefícios da utilização de Prometax devem ser ponderados relativamente aos possíveis efeitos no feto. Prometax não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com Prometax.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos e utilizar máquinas com segurança. Prometax pode causar tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Se sentir tonturas ou sonolência, não conduza, não utilize máquinas nem realize outras tarefas que requeiram a sua atenção.

3. Como tomar Prometax

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como começar o tratamento

O seu médico dir-lhe-á qual é a dose de Prometax mais adequada para si.

- O tratamento é habitualmente iniciado com uma dose baixa.
- O seu médico irá aumentar gradualmente a sua dose dependendo da sua resposta ao tratamento.
- A dose mais elevada que deve ser tomada é de 6,0 mg duas vezes ao dia.

O seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a fazer efeito. O seu médico irá também monitorizar o seu peso durante o tratamento.

Se não tomou Prometax durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Ao tomar este medicamento

- Informe a pessoa que lhe presta cuidados de saúde que está a tomar Prometax.
- Para beneficiar do seu medicamento, tome-o todos os dias.
- Tome Prometax duas vezes por dia, de manhã e à noite, com comida.
- Engula as cápsulas inteiras com uma bebida.
- Não abra nem esmague as cápsulas.

Se tomar mais Prometax do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Prometax do que deveria, informe o seu médico. Pode necessitar de assistência médica. Algumas pessoas que tomaram acidentalmente uma quantidade excessiva de Prometax tiveram enjoos (náuseas), vômitos, diarreia, pressão arterial elevada e alucinações. Podem também ocorrer batimento lento do coração e desmaio.

Caso se tenha esquecido de tomar Prometax

Se verificar que se esqueceu de tomar uma dose de Prometax aguarde e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Poderá ter efeitos indesejáveis com mais frequência quando inicia o seu medicamento ou quando a sua dose é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis irão desaparecer gradualmente, assim que o seu organismo se habituar ao medicamento.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Tonturas
- Perda de apetite
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vômitos, diarreia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ansiedade
- Transpiração
- Dor de cabeça
- Azia
- Perda de peso
- Dores de estômago
- Agitação
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Sensação geral de mal-estar
- Tremores ou confusão
- Perda de apetite
- Pesadelos
- Sonolência

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Depressão
- Dificuldade em dormir
- Desmaio ou quedas acidentais
- Alterações do funcionamento do fígado

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Dor no peito
- Erupção na pele, comichão
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no estômago ou intestino

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Pressão arterial elevada
- Infecção do trato urinário
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Problemas com o batimento do coração tais como batimento do coração rápido ou lento
- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Inflamação do pâncreas – os sintomas incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vômitos
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Vômitos muito intensos que podem levar à rutura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas, vômitos, cansaço ou falta de apetite inexplicáveis)
- Agressividade, agitação
- Batimento irregular do coração
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)

Doentes com demência associada à doença de Parkinson

Estes doentes têm alguns efeitos indesejáveis com mais frequência. Estes doentes também têm alguns efeitos indesejáveis adicionais:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Tremores
- Queda accidental

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ansiedade
- Agitação
- Batimento do coração rápido e lento
- Dificuldade em dormir
- Aumento da secreção de saliva e desidratação
- Movimentos muito lentos ou involuntários
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos e fraqueza muscular
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Depressão
- Pressão arterial elevada

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Batimento irregular do coração e controlo insuficiente dos movimentos
- Pressão arterial baixa

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)
- Erupção na pele

Outros efeitos indesejáveis observados com Prometax adesivos transdérmicos e que podem ocorrer durante o tratamento com as cápsulas:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Febre
- Confusão grave
- Incontinência urinária (incapacidade de retenção adequada de urina)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Hiperatividade (elevado nível de atividade, agitação)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reações alérgicas no local de aplicação, tais como bolhas ou pele inflamada

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico pois pode necessitar de assistência médica.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prometax

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prometax

- A substância ativa é o hidrogenotartarato de rivastigmina.
- Os outros componentes são hipromelose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, gelatina, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171) e goma laca.

Cada cápsula de Prometax 1,5 mg contém 1,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Prometax 3,0 mg contém 3,0 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Prometax 4,5 mg contém 4,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Prometax 6,0 mg contém 6,0 mg de rivastigmina.

Qual o aspeto de Prometax e conteúdo da embalagem

- Prometax 1,5 mg cápsulas, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa e corpo amarelos, com a expressão “ENA 713 1,5 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.
- Prometax 3,0 mg cápsulas, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa e corpo cor de laranja, com a expressão “ENA 713 3 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.
- Prometax 4,5 mg cápsulas, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa e corpo vermelhos, com a expressão “ENA 713 4,5 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta branca.
- Prometax 6,0 mg cápsulas, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa vermelha e corpo cor de laranja, com a expressão “ENA 713 6 mg” impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

As cápsulas estão acondicionadas em blister, disponíveis em três apresentações diferentes (28, 56 e 112 cápsulas) mas nem todas poderão estar disponíveis no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Prometax 2 mg/ml solução oral rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Prometax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Prometax
3. Como tomar Prometax
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Prometax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prometax e para que é utilizado

A substância ativa de Prometax é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer ou demência devido à doença de Parkinson, algumas células nervosas morrem no cérebro resultando em níveis baixos do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite às células nervosas comunicarem entre si). A rivastigmina funciona através do bloqueio das enzimas que degradam a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Através do bloqueio destas enzimas, o Prometax permite o aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer e da demência associada à doença de Parkinson.

Prometax é utilizado no tratamento de doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, uma perturbação progressiva do cérebro que afeta gradualmente a memória, a capacidade intelectual e o comportamento. As cápsulas e a solução oral também podem ser utilizadas para o tratamento da demência em doentes adultos com doença de Parkinson.

2. O que precisa de saber antes de tomar Prometax

Não tome Prometax

- se tem alergia à rivastigmina (a substância ativa de Prometax) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma reação da pele que se alastra para além do tamanho do adesivo transdérmico, se existir uma reação local mais intensa (tal como bolhas, inflamação da pele, inchaço) e se não melhorar no espaço de 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico.

Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não tome Prometax.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Prometax:

- se tem ou tiver tido uma doença do coração tal como batimento irregular ou lento do coração,

prolongamento do intervalo QTc, história familiar de prolongamento do intervalo QTc, *torsade de pointes*, ou tem um baixo nível sanguíneo de potássio ou magnésio.

- se tem ou tiver tido uma úlcera no estômago ativa.
- se tem ou tiver tido dificuldades na passagem da urina.
- se tem ou tiver tido convulsões.
- se tem ou tiver tido asma ou doença respiratória grave.
- se tem ou tiver tido a função renal comprometida.
- se tem ou tiver tido a função hepática comprometida.
- se sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vômitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vômitos ou a diarreia forem prolongados.

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico pode necessitar de o acompanhar mais regularmente enquanto está a tomar este medicamento.

Se não tomou Prometax durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Crianças e adolescentes

Não é relevante a utilização de Prometax na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Prometax

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Prometax não deve ser administrado simultaneamente com outros medicamentos com efeitos semelhantes a Prometax. Prometax pode interferir com os medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para aliviar os espasmos do estômago acompanhados de dor, tratar a doença de Parkinson ou para prevenir o enjoo em viagem).

Prometax não deve ser administrado ao mesmo tempo que a metoclopramida (um medicamento utilizado para aliviar ou prevenir náuseas e vômitos). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas, tais como os membros rígidos e as mãos trémulas.

Em caso de ter de se submeter a cirurgia enquanto estiver a tomar Prometax, deve informar o seu médico antes de lhe serem administrados anestésicos, porque Prometax pode potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Deve ter cuidado ao tomar Prometax em conjunto com beta-bloqueadores (medicamentos, tais como atenolol utilizados para tratar a tensão arterial elevada, angina e outras doenças do coração). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas como diminuição do batimento do coração (bradicardia), levando a desmaios ou perda de consciência.

Deve ter cuidado ao tomar Prometax com outros medicamentos que podem afetar o seu ritmo cardíaco ou o sistema elétrico do seu coração (prolongamento do intervalo QT).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, os benefícios da utilização de Prometax devem ser ponderados relativamente aos possíveis efeitos no feto. Prometax não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com Prometax.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos e utilizar máquinas com segurança. Prometax pode causar tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Se sentir tonturas ou sonolência, não conduza, não utilize máquinas nem realize outras tarefas que requeiram a sua atenção.

Prometax contém benzoato de sódio (E211) e sódio

Um dos ingredientes inativos de Prometax solução oral é o benzoato de sódio (E211). O ácido benzoico é ligeiramente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas. Este medicamento contém 3 mg de benzoato de sódio (E211) em cada 3 ml de solução oral.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Prometax

Tome este medicamento exatamente indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como começar o tratamento

O seu médico dir-lhe-á qual é a dose de Prometax mais adequada para si.

- O tratamento é habitualmente iniciado com uma dose baixa.
- O seu médico irá aumentar gradualmente a sua dose dependendo da sua resposta ao tratamento.
- A dose mais elevada que deve ser tomada é de 6,0 mg duas vezes ao dia.

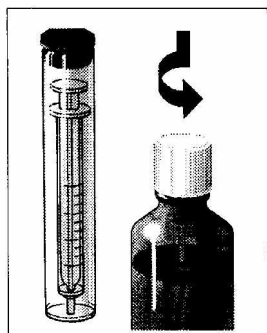
O seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a fazer efeito. O seu médico irá também monitorizar o seu peso durante o tratamento.

Se não tomou Prometax durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

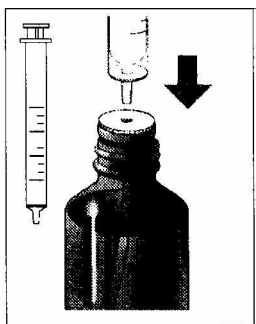
Ao tomar este medicamento

- Informe a pessoa que lhe presta cuidados de saúde que está a tomar Prometax.
- Para beneficiar do seu medicamento, tome-o todos os dias.
- Tome Prometax duas vezes por dia, de manhã e à noite, com comida.

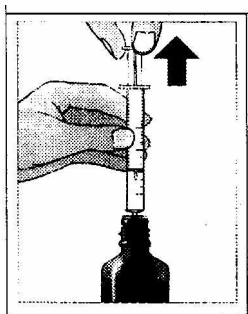
Como utilizar este medicamento



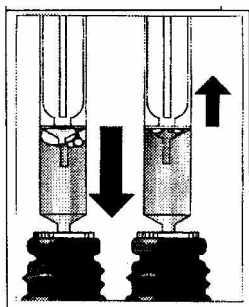
1. Preparação do frasco e da seringa
 - Retire a seringa doseadora do seu estojo protetor.
 - Para abrir o frasco empurre para baixo e rode o fecho resistente à abertura por crianças.



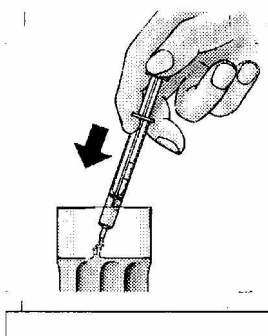
2. Introdução da seringa no frasco
 - Introduza o adaptador bucal da seringa na abertura da rolha branca.



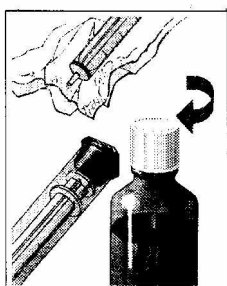
3. Enchimento da seringa
 - Puxe o êmbolo para cima até atingir a marca correspondente à dose prescrita pelo seu médico.



4. Remoção de bolhas
 - Empurre e puxe o êmbolo algumas vezes para expelir quaisquer bolhas grandes.
 - A presença de algumas bolhas pequenas não tem importância e não afectará a sua dose.
 - Verifique se a dose ainda é a correcta.
 - De seguida, retire a seringa do frasco.



5. Ao tomar o seu medicamento
 - Ingira o seu medicamento diretamente da seringa.
 - Pode também misturar o seu medicamento num pequeno copo com água. Agite e beba toda a mistura.



6. Após utilização da seringa
 - Limpe o exterior da seringa com um pano limpo.
 - De seguida, volte a colocar a seringa no seu estojo protetor.
 - Feche o frasco usando o fecho resistente à abertura por crianças.

Se tomar mais Prometax do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Prometax do que deveria, informe o seu médico. Pode necessitar de assistência médica. Algumas pessoas que tomaram acidentalmente uma quantidade excessiva de Prometax tiveram enjoos (náuseas), vômitos, diarreia, pressão arterial elevada e alucinações. Podem

também ocorrer batimento lento do coração e desmaio.

Caso se tenha esquecido de tomar Prometax

Se verificar que se esqueceu de tomar uma dose de Prometax aguarde e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Poderá ter efeitos indesejáveis com mais frequência quando inicia o seu medicamento ou quando a sua dose é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis irão desaparecer gradualmente, assim que o seu organismo se habituar ao medicamento.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Tonturas
- Perda de apetite
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vômitos, diarreia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ansiedade
- Transpiração
- Dor de cabeça
- Azia
- Perda de peso
- Dores de estômago
- Agitação
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Sensação geral de mal-estar
- Tremores ou confusão
- Perda de apetite
- Pesadelos
- Sonolência

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Depressão
- Dificuldade em dormir
- Desmaio ou quedas acidentais
- Alterações do funcionamento do fígado

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Dor no peito
- Erupção na pele, comichão
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no estômago ou intestino

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Pressão arterial elevada
- Infecção do trato urinário
- Ver coisas que não existem (alucinações)

- Problemas com o batimento do coração tais como batimento do coração rápido ou lento
- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Inflamação do pâncreas – os sintomas incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vômitos
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Vômitos muito intensos que podem levar à ruptura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas, vômitos, cansaço ou falta de apetite inexplicáveis)
- Agressividade, agitação
- Batimento irregular do coração
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)

Doentes com demência associada à doença de Parkinson

Estes doentes têm alguns efeitos indesejáveis com mais frequência. Estes doentes também têm alguns efeitos indesejáveis adicionais:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Tremores
- Queda accidental

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ansiedade
- Agitação
- Batimento do coração rápido e lento
- Dificuldade em dormir
- Aumento da secreção de saliva e desidratação
- Movimentos muito lentos ou involuntários
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos e fraqueza muscular
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Depressão
- Pressão arterial elevada

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Batimento irregular do coração e controlo insuficiente dos movimentos
- Pressão arterial baixa

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)
- Erupção na pele

Outros efeitos indesejáveis observados com Prometax adesivos transdérmicos e que podem ocorrer durante o tratamento com a solução oral:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Febre
- Confusão grave
- Incontinência urinária (incapacidade de retenção adequada de urina)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Hiperatividade (elevado nível de atividade, agitação)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reações alérgicas no local de aplicação, tais como bolhas ou pele inflamada

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico pois pode necessitar de assistência médica.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prometax

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.
- Conservar na posição vertical.
- Utilize Prometax solução oral no prazo de 1 mês após a abertura do frasco.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prometax

- A substância ativa é o hidrogenotartarato de rivastigmina. Cada ml contém hidrogenotartarato de rivastigmina, que corresponde a 2,0 mg de rivastigmina base.
- Os outros componentes são benzoato de sódio (E211), ácido cítrico, citrato de sódio, amarelo de quinoleína (E104) e água purificada.

Qual o aspeto de Prometax e conteúdo da embalagem

Prometax solução oral é fornecido como 50 ml ou 120 ml de uma solução límpida, de cor amarela (2,0 mg/ml de rivastigmina base) num frasco de vidro âmbar com uma tampa resistente à abertura por crianças com revestimento de esponja, um tubo imerso e uma peça para fixação deste tubo. A solução oral é embalada com uma seringa doseadora num tubo recipiente de plástico.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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./Simi/Tel./Tlf/Puh: +34 93 291 30 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação:

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Prometax 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
Prometax 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
Prometax 13,3 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Prometax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Prometax
3. Como utilizar Prometax
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Prometax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prometax e para que é utilizado

A substância ativa de Prometax é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de compostos denominados inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer, algumas células nervosas morrem no cérebro resultando em níveis baixos do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite às células nervosas comunicarem entre si). A rivastigmina funciona através do bloqueio das enzimas que degradam a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Através do bloqueio destas enzimas, o Prometax permite o aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer.

Prometax é utilizado para o tratamento de doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, uma perturbação progressiva do cérebro que afeta gradualmente a memória, a capacidade intelectual e o comportamento.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Prometax

Não utilize Prometax

- se tem alergia à rivastigmina (a substância ativa de Prometax) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver tido uma reacção alérgica a um medicamento do mesmo tipo (derivados de carbamatos).
- se tiver uma reacção da pele a que se alastra para além do tamanho do adesivo transdérmico, se existir uma reacção local mais intensa (tal como bolhas, inflamação da pele, inchaço) e se não melhorar no espaço de 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico.

Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não aplique os adesivos transdérmicos de Prometax.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Prometax:

- se tem ou tiver tido uma doença do coração tal como batimento irregular ou lento do coração, prolongamento do intervalo QTc, história familiar de prolongamento do intervalo QTc, *torsade de pointes*, ou tem um baixo nível sanguíneo de potássio ou magnésio.
- se tem ou tiver tido uma úlcera no estômago ativa.
- se tem ou tiver tido dificuldades na passagem da urina.
- se tem ou tiver tido convulsões.
- se tem ou tiver tido asma ou doença respiratória grave.
- se sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vômitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vômitos ou a diarreia forem prolongados.
- se tem a função hepática comprometida.

Se alguma destas condições se aplicar a si, fale com o seu médico pois ele pode ter necessidade de o monitorizar em intervalos mais apertados enquanto estiver medicado.

Se não aplicou um adesivo transdérmico durante mais do que três dias, não aplique o próximo antes de falar com o seu médico.

Crianças e adolescentes

Não é relevante a utilização de Prometax na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Prometax

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Prometax pode interferir com os medicamentos anticolinérgicos, alguns dos quais medicamentos usados para aliviar os espasmos do estômago acompanhados de dor (por ex: diciclomina), tratar a doença de Parkinson (por ex: amantadina) ou para prevenir o enjoo do movimento (por ex: difenidramina, escopolamina ou meclizina).

Prometax adesivo transdérmico não deve ser administrado ao mesmo tempo que a metoclopramida (um medicamento utilizado para aliviar ou prevenir náuseas e vômitos). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas, tais como os membros rígidos e as mãos trémulas.

Se for submetido a uma cirurgia enquanto estiver a utilizar adesivos transdérmicos de Prometax, informe o seu médico de que está a utilizá-los pois podem potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Deve ter cuidado ao tomar Prometax adesivo transdérmico em conjunto com beta-bloqueadores (medicamentos, tais como atenolol utilizados para tratar a tensão arterial elevada, angina e outras doenças do coração). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas como diminuição do batimento do coração (bradicardia), levando a desmaios ou perda de consciência.

Deve ter cuidado ao tomar Prometax com outros medicamentos que podem afetar o seu ritmo cardíaco ou o sistema elétrico do seu coração (prolongamento do intervalo QT).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, os benefícios da utilização de Prometax devem ser ponderados relativamente aos possíveis efeitos no feto. Prometax não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com adesivos transdérmicos de Prometax.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos e utilizar máquinas com segurança. Os adesivos transdérmicos de Prometax podem causar desmaios ou confusão grave. Se se sentir a desmaiar ou confuso, não conduza, não utilize máquinas nem realize outras tarefas que requeiram a sua atenção.

3. Como utilizar Prometax

Utilize os adesivos transdérmicos de Prometax exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

IMPORTANTE:

- **Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar UM novo adesivo transdérmico.**
- **Apenas um adesivo transdérmico por dia.**
- **Não corte o adesivo transdérmico em pedaços.**
- **Pressione o adesivo transdérmico firmemente no local durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão.**

Como começar o tratamento

O seu médico dir-lhe-á qual é o adesivo transdérmico de Prometax mais adequado para si.

- O tratamento é habitualmente iniciado com Prometax 4,6 mg/24 h.
- A dose diária habitual recomendada é Prometax 9,5 mg/24 h. Se for bem tolerada, o médico assistente pode considerar o aumento da dose para 13,3 mg/24 h.
- Utilize apenas um adesivo de Prometax de cada vez e substitua o adesivo por um novo após 24 horas.

Durante o decorrer do tratamento, o seu médico pode ajustar a dose de acordo com as suas necessidades individuais.

Se não aplicou um adesivo transdérmico durante mais do que três dias, não aplique o próximo antes de falar com o seu médico. O tratamento com o adesivo transdérmico pode ser retomado com a mesma dose se o tratamento não for interrompido por mais de três dias. Caso contrário, o seu médico irá reiniciar o tratamento com Prometax 4,6 mg/24 h.

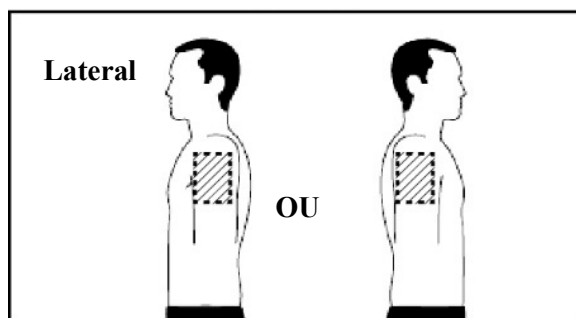
Prometax pode ser utilizado com alimentos, bebidas e álcool.

Onde aplicar o seu adesivo transdérmico de Prometax

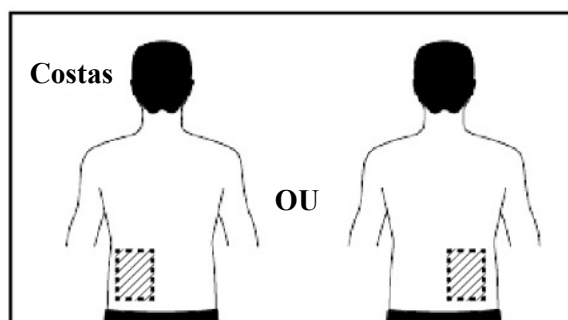
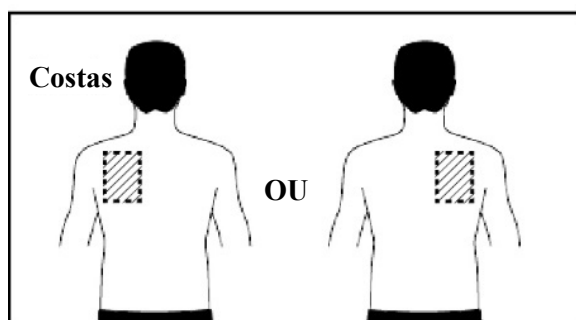
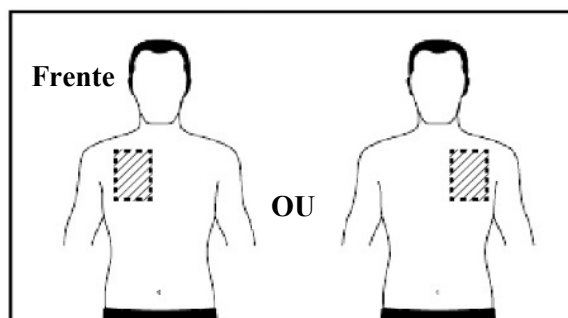
- Antes de aplicar um adesivo transdérmico, garanta que a sua pele está limpa, seca e sem pelos, sem pós, óleos, hidratantes ou loções que possam impedir o adesivo transdérmico de aderir à pele apropriadamente, sem cortes, erupções na pele e/ou irritações.
- **Remover cuidadosamente qualquer adesivo transdérmico existente antes de colocar um novo.** Ter vários adesivos transdérmicos no seu corpo pode expô-lo a uma quantidade excessiva deste medicamento que pode ser potencialmente perigosa.
- Aplicar **UM** adesivo transdérmico por dia, **APENAS NUMA** das possíveis localizações indicadas nos diagramas seguintes:
 - na parte superior do braço esquerdo **ou** direito
 - na parte superior esquerda **ou** direita do tórax (**evitar o peito**)
 - na parte superior esquerda **ou** direita das costas
 - na parte inferior esquerda **ou** direita das costas

Cada 24 horas remova o adesivo transdérmico anterior antes de aplicar UM novo adesivo transdérmico APENAS NUMA das possíveis localizações seguintes.

Parte superior do braço esquerdo ou direito



Lado esquerdo ou direito do peito



Lado esquerdo ou direito da parte superior das costas

Lado esquerdo ou direito da parte inferior das costas

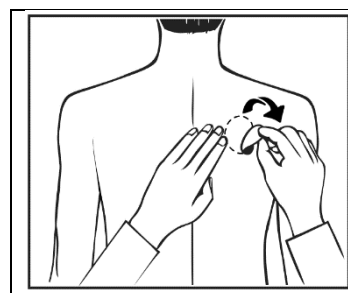
Quando mudar de adesivo transdérmico, deve remover o adesivo transdérmico do dia anterior antes de aplicar o novo num local diferente da pele de cada vez (por exemplo na parte direita do corpo num dia, depois na parte esquerda no outro dia e, na parte superior do corpo num dia, depois na parte inferior do corpo no dia seguinte). Não aplique o novo adesivo transdérmico à mesma área da pele durante os 14 dias seguintes.

Como aplicar o seu adesivo transdérmico de Prometax

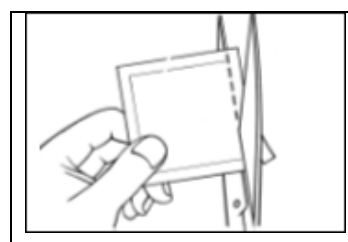
Os adesivos transdérmicos de Prometax são finos, opacos, de plástico e aderem à pele. Cada adesivo transdérmico é selado numa saqueta que o protege até estar pronto para o colocar. Não abra a saqueta ou remova o adesivo transdérmico até ao momento de o aplicar.

Remova cuidadosamente o adesivo transdérmico existente antes de colocar um novo.

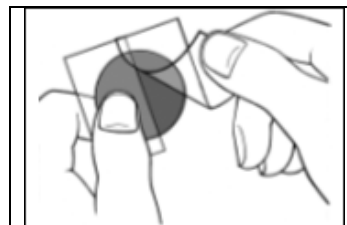
Para doentes a iniciar tratamento com Prometax pela primeira vez e doentes a reiniciar após interrupção de tratamento, por favor comece a partir da segunda imagem.



- Cada adesivo transdérmico é selado na sua saqueta protetora. Só deve abrir a saqueta quando estiver preparado para aplicar o adesivo transdérmico. Corte a saqueta pela linha de corte com uma tesoura e remova o adesivo transdérmico da saqueta.



- Uma camada protetora cobre o lado adesivo do adesivo transdérmico.
Remova um lado da camada protetora e não toque na parte adesiva do adesivo transdérmico com os dedos.



- Coloque o lado adesivo do adesivo transdérmico na parte superior ou inferior das costas, parte superior do braço ou tórax e de seguida remova o segundo lado da camada protetora.



- De seguida pressione o adesivo transdérmico firmemente no local durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão para garantir que os bordos estão bem colados.



Se o ajudar, pode escrever, por exemplo, o dia da semana no adesivo transdérmico com uma caneta de ponta esférica fina.

O adesivo transdérmico deve ser usado continuamente até à altura de ser substituído por um novo. Pode experimentar diferentes localizações do corpo, dentro das aconselhadas anteriormente, quando aplicar o novo adesivo transdérmico, para detetar quais são as mais confortáveis para si e aquelas em que a roupa não desloca o adesivo transdérmico.

Como remover o seu adesivo transdérmico de Prometax

Puxe cuidadosamente um dos bordos do adesivo transdérmico para removê-lo lentamente da pele. Caso permaneçam resíduos de adesivo na sua pele, molhe suavemente a área com água morna e sabão neutro ou use óleo de bebé para removê-los. O álcool ou outros líquidos dissolventes (diluyente de verniz das unhas ou outros solventes) não devem ser utilizados.

Deve lavar as mãos com água e sabonete após remoção do adesivo transdérmico. Em caso de contacto com os olhos ou se estes ficarem vermelhos após manuseamento do adesivo transdérmico, lave imediatamente com água suficiente e procure aconselhamento médico se os sintomas não desaparecerem.

Pode usar o seu adesivo transdérmico de Prometax enquanto toma banho, nada ou está ao Sol?

- O banho, a natação ou o duche não devem afetar o adesivo transdérmico. Confirme que o adesivo transdérmico não se solta durante estas atividades;
- Não exponha o adesivo transdérmico a fontes de calor externas (p.ex. excesso de luz solar, saunas, solário) por longos períodos de tempo.

O que fazer se o adesivo transdérmico cair

Se o adesivo transdérmico cair, aplique um novo adesivo transdérmico durante o resto do dia e depois substitua o adesivo transdérmico à hora habitual do dia seguinte.

Quando e durante quanto tempo pode aplicar o seu adesivo transdérmico de Prometax

- Para beneficiar do tratamento tem de aplicar um novo adesivo transdérmico a cada dia, preferencialmente à mesma hora do dia.
- Utilize apenas um adesivo de Prometax de cada vez e substitua o adesivo por um novo após 24 horas.

Se utilizar mais Prometax do que deveria

Se aplicar acidentalmente mais de um adesivo transdérmico na pele, remova todos os adesivos

transdérmicos da pele e informe o seu médico que aplicou acidentalmente mais de um adesivo transdérmico. Pode necessitar de cuidados médicos. Algumas pessoas que utilizaram acidentalmente demasiado Prometax apresentaram náuseas, vômitos, diarreia, pressão sanguínea elevada e alucinações. Também podem ocorrer batimentos do coração lentos e desmaios.

Caso se tenha esquecido de utilizar Prometax

Se se esqueceu de aplicar um adesivo transdérmico, aplique um novo imediatamente. Pode aplicar o novo adesivo transdérmico à hora habitual do dia seguinte. Não aplique dois adesivos transdérmicos para compensar aquele que se esqueceu.

Se parar de utilizar Prometax

Fale com o seu médico ou farmacêutico se parar de utilizar o adesivo transdérmico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, os adesivos transdérmicos de Prometax podem causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Pode ter efeitos indesejáveis com mais frequência quando inicia o medicamento ou quando a sua dose é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis vão gradualmente desaparecendo à medida que o seu corpo se adapta ao medicamento.

Retire o seu adesivo e informe imediatamente o seu médico, se detetar que os seguintes efeitos indesejáveis se agravaram:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Perda de apetite
- Tonturas
- Agitação
- Incontinência urinária (incapacidade de retenção adequada de urina)
- Infecção do trato urinário
- Ansiedade
- Depressão
- Confusão
- Dor de cabeça
- Desmaio
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vômitos, diarreia
- Azia
- Dores de estômago
- Erupção na pele
- Reações alérgicas no local de aplicação, tais como bolhas ou pele inflamada
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Perda de peso
- Febre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Problemas com o batimento do coração tais como batimento lento do coração
- Úlcera no estômago
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Hiperatividade (elevado nível de atividade, agitação)
- Agressividade

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Queda

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Rigidez dos braços ou pernas e tremor nas mãos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos
- Inflamação do pâncreas – os sinais incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vômitos
- Batimento do coração acelerado e irregular
- Pressão arterial elevada
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas inexplicáveis, vômitos, cansaço e falta de apetite)
- Alterações nos testes que informam acerca do funcionamento do fígado
- Agitação
- Pesadelos
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Tremores
- Sonolência
- Erupção na pele, comichão
- Vermelhidão da pele
- Bolhas

Retire o seu adesivo e informe imediatamente o seu médico, se detetar algum dos efeitos indesejáveis descritos acima.

Outros efeitos indesejáveis observados com Prometax cápsulas ou solução oral e que podem ocorrer durante o tratamento com as cápsulas:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Aumento da secreção de saliva
- Sensação de agitação
- Mal-estar geral
- Tremor
- Sudação aumentada

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Frequência cardíaca irregular (ex. frequência cardíaca acelerada)
- Dificuldades em dormir
- Quedas acidentais

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no intestino
- Dor no peito – pode ser provocada por espasmo cardíaco

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Pressão arterial elevada
- Inflamação do pâncreas – os sinais incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vômitos

- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Vômitos muito intensos que podem levar à rutura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prometax

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e saquetas após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C.
- Manter o adesivo transdérmico dentro da saqueta até utilizar.
- Não utilize adesivos transdérmicos danificados ou que mostrem sinais de adulteração.
- Depois de remover o adesivo transdérmico, dobre-o a meio com as partes adesivas viradas para dentro e pressione. Coloque o adesivo transdérmico usado de novo na saqueta e rejeite-o de modo a que as crianças não o alcancem. Não toque nos olhos com os dedos e lave as mãos com sabonete e água após remover o adesivo transdérmico. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prometax

- A substância ativa é a rivastigmina.
 - Prometax 4,6 mg/24 h adesivos transdérmicos: Cada adesivo transdérmico liberta 4,6 mg de rivastigmina em 24 horas, tem 5 cm² e contém 9 mg de rivastigmina.
 - Prometax 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos: Cada adesivo transdérmico liberta 9,5 mg de rivastigmina em 24 horas, tem 10 cm² e contém 18 mg de rivastigmina.
 - Prometax 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos: Cada adesivo transdérmico liberta 13,3 mg de rivastigmina em 24 horas, tem 15 cm² e contém 27 mg de rivastigmina.
- Os outros componentes são filme lacrado de tereftalato de polietileno, alfa-tocoferol, poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, óleo de silicone, dimeticone, filme poliéster revestido por fluoropolímero.

Qual o aspeto de Prometax e conteúdo da embalagem

Cada adesivo transdérmico é um fino adesivo transdérmico contendo três camadas. A camada exterior é bege e rotulada com uma das seguintes inscrições:

- “Prometax”, “4.6 mg/24 h” e “AMCX”,
- “Prometax”, “9.5 mg/24 h” e “BHDI”,
- “Prometax”, “13.3 mg/24 h” e “CNFU”.

Cada adesivo transdérmico é selado numa saqueta. Os adesivos transdérmicos estão disponíveis em embalagens contendo 7 ou 30 saquetas e em embalagens múltiplas contendo 60 ou 90 saquetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>