

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prometax 1,5 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina.

Prometax 3,0 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 3,0 mg rivastigmina.

Prometax 4,5 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 4,5 mg rivastigmina.

Prometax 6,0 mg trde kapsule

Vsaka kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 6,0 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Prometax 1,5 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rumenim pokrovčkom in rumenim telesom kapsule z rdečim napisom "ENA 713 1,5 mg".

Prometax 3,0 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z oranžnim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule z rdečim napisom "ENA 713 3 mg".

Prometax 4,5 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rdečim pokrovčkom in rdečim telesom kapsule z belim napisom "ENA 713 4,5 mg".

Prometax 6,0 mg trde kapsule

Belkast do rahlo rumen prašek v kapsuli z rdečim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule z rdečim napisom "ENA 713 6 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo redno spremljal bolnikovo jemanje zdravila.

Odmerjanje

Rivastigmin mora bolnik jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom. Kapsule mora pogoltniti cele.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, lahko odmerek povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga je bolnik poprej še dobro prenašal, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za dosego največjega zdravilnega učinka moramo bolnike vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od njega terapevtske koristi. Zato moramo klinično koristnost rivastigmina redno ponovno ocenjevati, posebno pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, ki so manjši od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih vzdrževalnega odmerka slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Prekinitev tudi pretehtamo, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Vendar pa so boljši terapevtski učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso proučevali v preskušanjih, kontroliranih s placebom, daljših od 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Posebne skupine

Okvare ledvic in jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število od odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili, bolniki iz te populacije lahko kljub temu uporabljajo zdravilo Prometax v obliki kapsul, vendar jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Prometax ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirane oblike) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titriranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco in poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). Le-ti se utegnejo odzvati na

zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravilo Prometax ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo. Hujšanje pri teh bolnikih povezujejo z zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo spremljati bolnikovo telesno maso.

V primeru hudega bruhanja v povezavi z zdravljenjem z rivastigminom je treba ustrezno prilagoditi odmere, kot je priporočeno v poglavju 4.2. V nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali uporabi velikih odmerkov rivastigmina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z določenimi zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom, lahko pride do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QT, z družinsko anamnezo te motnje ali s povečanim tveganjem za torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sporožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinusatrialni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je potrebna previdnost.

Pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je potrebna previdnost.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, nagnjenih k takim boleznim, je potrebna previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s težko demenco pri Alzheimerjevi bolezni ali v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (na primer starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato uporaba pri teh skupinah bolnikov ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči poslabšanje ali pojav ekstrapiramidnih simptomov. Pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) in povečano pojavnost in intenzivnost tremorja (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so v nekaterih primerih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. z rivastigminom 1,7 % prekinitev zaradi tremorja v primerjavi z 0 % pri placebo). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Prometax v tej populaciji bolnikov lahko uporabi in potrebno je natančno spremljanje.

Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil (na primer oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo podaljšanje intervala QT ali *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimoizid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

Med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Na voljo ni kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči vrtoglavost in somnolenco, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. Bolnice v kliničnih študijah so bile dovzetnejše za gastrointestinalne neželene učinke in za hujšanje kot bolniki.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z zdravilom Prometax.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo redki	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	anoreksija
pogosti	zmanjšan apetit
neznana pogostnost	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	nočne more
pogosti	agitiranost
pogosti	zmedenost
pogosti	tesnoba
občasni	nespečnost
občasni	depresija
zelo redki	halucinacije
neznana pogostnost	agresivnost, nemir
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	vrtoglavost
pogosti	glavobol
pogosti	somnolenca
pogosti	tremor
občasni	sinkopa
redki	epileptični napadi
zelo redki	ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
neznana pogostnost	plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni	
redki	angina pectoris

zelo redki	srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija)
neznana pogostnost	bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
zelo pogosti	bruhanje
zelo pogosti	driska
pogosti	bolečine v trebuhu in dispepsija
redki	razjede želodca in dvanajstnika
zelo redki	krvavitev v prebavila
zelo redki	pankreatitis
neznana pogostnost	v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni	zvišani jetrni funkcijski testi
neznana pogostnost	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	hiperhidroza
redki	izpuščaj
neznana pogostnost	srbenje, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	splošno slabo počutje
občasni	padec
Preiskave	
pogosti	hujšanje

Pri uporabi transdermalnih obližev Prometax so dodatno opažali še naslednje neželene učinke: delirij, zvišano telesno temperaturo, zmanjšan apetit, urinska inkontinenca (pogosto), psihomotorična hiperaktivnost (občasno), eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis (neznana pogostnost).

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih s kapsulami zdravila Exelon.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	zmanjšan apetit
pogosti	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	nespečnost
pogosti	tesnoba
pogosti	nemir
pogosti	vidne halucinacije
pogosti	depresija
neznana pogostnost	agresivnost
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	tremor
pogosti	vrtočlavost
pogosti	somnolenca
pogosti	glavobol
pogosti	Parkinsonova bolezen (poslabšanje)
pogosti	bradikinezija
pogosti	diskinezija
pogosti	hipokinezija

pogosti občasni neznana pogostnost	rigidnost s fenomenom zobatega kolesa distonija plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni pogosti občasni občasni neznana pogostnost	bradikardija atrijska fibrilacija atrioventrikularni blok bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni pogosti občasni	hipertenzija hipotenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija čezmerno izločanje slin
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov neznana pogostnost	hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti neznana pogostnost	hiperhidroza alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	padec utrujenost in astenija motnje hoje parkinsonska hoja

Naslednji neželeni učinek so, poleg že navedenih, opazali v študiji pri bolnikih, ki so imeli demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo in so bili zdravljeni s transdermalnimi obliži Prometax: agitiranost (pogosti).

Preglednica 3 navaja število in delež bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z zdravilom Prometax pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
Vsi bolniki z neželenimi dogodki (AE – “adverse event”)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje slin	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Nenormalnosti hoje	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)

Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja ni bila povezana z nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opažajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem in povečano bronhialno sekrecijo, prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja.

Ukrepi

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 1 ure in traja njegovo zaviranje acetilholinesteraze okrog 9 ur, priporočamo, da v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka bolnik v naslednjih 24 urah ne prejme nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi lahko rivastigmin izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo in s Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno

vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrugi uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalci/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Proučevani bolniki so imeli rezultate MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultate bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, združene iz dveh študij prilagojenih odmerkov od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij pri bolnikih z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco, podaja spodnja preglednica 4. Klinično pomembno izboljšanje v teh študijah je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje pri ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje pri CIBIC-Plus ali vsaj desetodstotno izboljšanje pri PDS.

Poleg tega ista preglednica podaja *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus ter PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6–12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
Merilo odziva	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo kognitivne zmogljivosti, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
Skupina ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Povprečje ob izhodišču ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	2,88 ¹		ni podatka	
Vrednost p proti placebu	<0,001 ¹		0,007 ²	
Skupina ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Povprečje ob izhodišču ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	3,54 ¹		ni podatka	
Vrednost p proti placebu	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sopspremljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

² Zaradi prikladnosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elternovim testom

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs);

LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri celotni populaciji v študiji, podatki nakazujejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebom opazili pri podskupini bolnikov, ki so imeli zmerno demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih, ki so imeli vidne halucinacije (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vidnimi		Bolniki brez vidnih	

	halucinacijami		halucinacij	
Skupina ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Povprečje ob izhodišču ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,27 ¹		2,09 ¹	
Vrednost p proti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Povprečje ob izhodišču ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja	4,73 ¹		2,14 ¹	
Vrednost p proti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sopspremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Prometax za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina s tarčnim encimom je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je okrog 36 % ± 13 %. Jemanje rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 minut in zmanjša C_{max} ter poveča AUC za okrog 30 %.

Porazdelitev

Rivastigmin se veže na beljakovine v približno 40 %. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ura), primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %).

Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoenzimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal

na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Poglavitna pot odstranjevanja iz telesa je izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves ($> 90\%$) izločil v 24 urah. Manj kot 1% zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo ($n=75$ kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23% poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne skupine

Starejši

Čeprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Okvara jeter

$C_{\max}$ rivastigmina je bila za približno 60% večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

$C_{\max}$ in AUC rivastigmina sta bili več kot dvakrat večji pri osebah z zmerno ledvično okvaro kot pri zdravih osebah, pri osebah s težko ledvično okvaro pa ni bilo sprememb $C_{\max}$ in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah, miših in psih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. V raziskavah na živalih zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov ni bilo mogoče ugotoviti varnega območja za dajanje zdravila ljudem.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, za 10^4 -krat večjem od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V raziskavah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi 12 mg/dan; vendar je bil v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi dosežen pri živalih približno njegov 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brejih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opazili nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina
magnezijev stearat
hipromeloza
mikrokristalna celuloza
brezvoden koloidni silicijev dioksid
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz prozorne polivinilkloridne podloge z modro prekrivno folijo s 14 kapsulami. Vsaka škatla vsebuje 28, 56 ali 112 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Prometax 1,5 mg trde kapsule

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg trde kapsule

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg trde kapsule

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg trde kapsule

EU/1/98/092/010-12

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 04. december 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 21. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Prometax 2 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 2 mg rivastigmina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka 3 ml peroralna raztopina vsebuje 3 mg natrijevega benzoata (E211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo redno spremljal bolnikovo jemanje zdravila.

Odmerjanje

Peroralno raztopno rivastigmina mora bolnik jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom. Predpisano količino raztopine mora vzeti iz vsebnika s priloženo brizgo za peroralno odmerjanje. Peroralno raztopino rivastigmina lahko pogoltne neposredno iz brizge. Enaki odmerki peroralne raztopine rivastigmina in kapsul rivastigmina so med seboj zamenljivi.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, lahko odmerek povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če

neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga je bolnik poprej še dobro prenašal, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za doseg največjega zdravilnega učinka moramo bolnike vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od njega terapevtske koristi. Zato moramo klinično koristnost rivastigmina redno ponovno ocenjevati, posebno pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, ki so manjši od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih vzdrževalnega odmerka slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. Prekinitev tudi pretehtamo, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Vendar pa so boljši terapevtski učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso proučevali v preskušanjih, kontroliranih s placebom, daljših od 6 mesecev.

Ponoven začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Posebne skupine

Okvare ledvic in jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število od odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili, bolniki iz te populacije lahko kljub temu uporabljajo zdravilo Prometax peroralno raztopino, vendar jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Prometax ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Te reakcije same po sebi še ne kažejo na

senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirane oblike) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titiranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco in poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). Le-ti se utegnejo odzvati na zmanjšanje odmerka. V drugih primerih so zdravilo Prometax ukiniteli (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo. Hujšanje pri teh bolnikih povezujejo z zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo spremljati bolnikovo telesno maso.

V primeru hudega bruhanja v povezavi z zdravljenjem z rivastigminom je treba ustrezno prilagoditi odmere, kot je priporočeno v poglavju 4.2. V nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali uporabi velikih odmerkov rivastigmina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z določenimi zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom, lahko pride do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QT, z družinsko anamnezo te motnje ali s povečanim tveganjem za torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sporožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinusatrialni blok, atriioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je potrebna previdnost.

Pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je potrebna previdnost.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, nagnjenih k takim boleznim, je potrebna previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s težko demenco pri Alzheimerjevi bolezni ali v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (na primer starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato uporaba pri teh skupinah bolnikov ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči poslabšanje ali pojav ekstrapiramidnih simptomov. Pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) in povečano pojavnost in intenzivnost tremorja (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so v nekaterih primerih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. z rivastigminom 1,7 % prekinitev zaradi tremorja v primerjavi z 0 % pri placebo). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s težko jetrno okvaro niso proučili. Vendar se zdravilo Prometax v tej populaciji bolnikov lahko uporabi in potrebno je natančno spremljanje.

Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

Pomožne snovi z znanimi učinki:

Ena od pomožnih snovi peroralne raztopine Prometax je natrijev benzoat (E211). Benzojska kislina blago draži kožo, oči in sluznice.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni brez 'natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa suksinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergičnih zdravil (na primer oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo podaljšanje intervala QT ali *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

Med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Na voljo ni kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči vrtoglavost in somnolenco, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogostejše so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. Bolnice v kliničnih študijah so bile dovzetnejše za gastrointestinalne neželene učinke in za hujšanje kot bolniki.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki

($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z zdravilom Prometax.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni zelo redki	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje zelo pogosti pogosti neznana pogostnost	anoreksija zmanjšan apetit dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo redki neznana pogostnost	nočne more agitiranost zmedenost tesnoba nespečnost depresija halucinacije agresivnost, nemir
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti občasni redki zelo redki neznana pogostnost	vrtočlavost glavobol somnia tremor sinkopa epileptični napadi ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni) plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni redki zelo redki neznana pogostnost	angina pectoris srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija) bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti redki zelo redki zelo redki neznana pogostnost	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija razjede želodca in dvanajstnika krvavitev v prebavila pankreatitis v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov občasni neznana pogostnost	zvišani jetrni funkcijski testi hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti redki neznana pogostnost	hiperhidroza izpuščaji srbenje, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	splošno slabo počutje
občasni	padec
Preiskave	
pogosti	hujšanje

Pri uporabi transdermalnih obližev Exelon so dodatno opažali še naslednje neželene učinke: delirij, zvišano telesno temperaturo, zmanjšan apetit, urinska inkontinenca (pogosto), psihomotorična hiperaktivnost (občasno), eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis (neznana pogostnost).

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih s kapsulami zdravila Exelon.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	zmanjšan apetit
pogosti	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	nespečnost
pogosti	tesnoba
pogosti	nemir
pogosti	vidne halucinacije
pogosti	depresija
neznana pogostnost	agresivnost
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	tremor
pogosti	vrtoглаvost
pogosti	somnolenca
pogosti	glavobol
pogosti	Parkinsonova bolezen (poslabšanje)
pogosti	bradikinezija
pogosti	diskinezija
pogosti	hipokinezija
pogosti	rigidnost s fenomenom zobatega kolesa
občasni	distonija
neznana pogostnost	plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni	
pogosti	bradikardija
občasni	atrijska fibrilacija
občasni	atrioventrikularni blok
neznana pogostnost	bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
pogosti	hipertenzija
občasni	hipotenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
zelo pogosti	bruhanje
pogosti	driska
pogosti	bolečine v trebuhu in dispepsija
pogosti	čezmerno izločanje sline
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	hiperhidroza
neznana pogostnost	alergijski dermatitis (diseminirana oblika)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti	padec
pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	motnje hoje
pogosti	parkinsonska hoja

Naslednji neželeni učinek so, poleg že navedenih, opazali v študiji pri bolnikih, ki so imeli demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo in so bili zdravljeni s transdermalnimi obliži Prometax: agitiranost (pogosti).

Preglednica 3 navaja število in delež bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z zdravilom Prometax pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
Vsi bolniki z neželenimi dogodki (AE – “adverse event”)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje slin	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Nenormalnosti hoje	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)
Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanjeSimptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja ni bila povezana z nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opazajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem in povečano bronhialno sekrecijo,

prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja.

Ukrepi

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 1 ure in traja njegovo zaviranje acetilholinesteraze okrog 9 ur, priporočamo, da v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka bolnik v naslednjih 24 urah ne prejme nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi lahko rivastigmin izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo in s Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrugi uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Proučevani bolniki so imeli rezultate MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus

spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultate bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, združene iz dveh študij prilagojenih odmerkov od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij pri bolnikih z blago do zmerno težko Alzheimerjevo demenco, podaja spodnja preglednica 4. Klinično pomembno izboljšanje v teh študijah je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje pri ADAS-Cog za vsaj 4 točke, izboljšanje pri CIBIC-Plus ali vsaj desetodstotno izboljšanje pri PDS.

Poleg tega ista preglednica podaja *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus ter PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6–12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

Merilo odziva	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo kognitivne zmogljivosti, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
Skupina ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Povprečje ob izhodišču ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5

24 tednih $\pm$ SD				
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		2,88 ¹		ni podatka
Vrednost p proti placebo		<0,001 ¹		0,007 ²
Skupina ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Povprečje ob izhodišču $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		3,54 ¹		ni podatka
Vrednost p proti placebo		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodišnim ADAS-Cog kot sospremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

² Zaradi prikladnosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elterovim testom

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs); LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri celotni populaciji v študiji, podatki nakazujejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebo opazili pri podskupini bolnikov, ki so imeli zmerno demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo. Prav tako so boljši učinek opazili pri tistih bolnikih, ki so imeli vidne halucinacije (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Bolniki z vidnimi halucinacijami		Bolniki brez vidnih halucinacij	
Skupina ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Povprečje ob izhodišču $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		4,27 ¹		2,09 ¹
Vrednost p proti placebo		0,002 ¹		0,015 ¹
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Povprečje ob izhodišču $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		4,73 ¹		2,14 ¹
Vrednost p proti placebo		0,002 ¹		0,010 ¹

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodišnim ADAS-Cog kot sospremenljivko.

Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); RDO: upoštevani izpadli primeri (Retrieved Drop Outs)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Prometax za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina s tarčnim encimom je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je okrog $36\% \pm 13\%$. Jemanje peroralne raztopine rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo ($t_{\max}$) za 74 minut, zmanjša $C_{\max}$ za 43 % ter poveča AUC za okrog 9 %.

Porazdelitev

Rivastigmin se veže na beljakovine v približno 40 %. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi je približno 1 ura), primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %).

Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoenzimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Poglavitna pot odstranjevanja iz telesa je izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23 % poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne skupine

Starejši

Čeprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Okvara jeter

$C_{\max}$ rivastigmina je bila za približno 60 % večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

$C_{\max}$ in AUC rivastigmina sta bili več kot dvakrat večji pri osebah z zmerno ledvično okvaro kot pri zdravih osebah, pri osebah s težko ledvično okvaro pa ni bilo sprememb $C_{\max}$ in AUC rivastigmina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah, miših in psih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. V raziskavah na živalih zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov ni bilo mogoče ugotoviti varnega območja za dajanje zdravila ljudem.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, za 10^4 -krat večjem od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V raziskavah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi 12 mg/dan; vendar je bil v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi dosežen pri živalih približno njegov 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brijih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opazili nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev benzoat (E211)
citronska kislina
natrijev citrat
kinolinsko rumeno WS barvilo (E104)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Peroralno raztopino Prometax je treba porabiti v enem mesecu po prvem odprtju steklenice.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Shranjujte v pokončnem položaju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz temno obarvanega stekla tipa III, z za otroke varno zaporko, in kapalnim vložkom, vstavljenim v vrat steklenice. 50 ali 120-mililitrska steklenica. Peroralna raztopina je pakirana z brizgo za odmerjanje v plastičnem cevastem vsebniku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Predpisano količino raztopine je treba vzeti iz steklenice s priloženo brizgo za peroralno odmerjanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. december 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 21. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliž

Vsak transdermalni obliž sprosti 4,6 mg rivastigmina na 24 ur. Vsak transdermalni obliž velikosti 5 cm² vsebuje 9 mg rivastigmina.

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliž

Vsak transdermalni obliž sprosti 9,5 mg rivastigmina na 24 ur. Vsak transdermalni obliž velikosti 10 cm² vsebuje 18 mg rivastigmina.

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliž

Vsak transdermalni obliž sprosti 13,3 mg rivastigmina na 24 ur. Vsak transdermalni obliž velikosti 15 cm² vsebuje 27 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Transdermalni obliž.

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliž

Vsak transdermalni obliž je tanek transdermalni obliž z matriks sistemom, sestavljen iz treh plasti. Zunanji del krovne plasti je rjavkasto bele (beige) barve z oznakami "Prometax", "4.6 mg/24 h" in "AMCX".

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliž

Vsak transdermalni obliž je tanek transdermalni obliž z matriks sistemom, sestavljen iz treh plasti. Zunanji del krovne plasti je rjavkasto bele (beige) barve z oznakami "Prometax", "9.5 mg/24 h" in "BHDI".

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliž

Vsak transdermalni obliž je tanek transdermalni obliž z matriks sistemom, sestavljen iz treh plasti. Zunanji del krovne plasti je rjavkasto bele (beige) barve z oznakami "Prometax", "13.3 mg/24 h" in "CNFU".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno težke Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Tako kot pri uvedbi kateregakoli zdravila bolniku z demenco, se sme zdravljenje z rivastigminom začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo bolniku redno dajal zdravilo in spremljal zdravljenje.

Odmerjanje

transdermalni obliži	hitrost sproščanja rivastigmina na 24 ur <i>in vivo</i>
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

Začetni odmerek

Zdravljenje se začne z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Vzdrževalni odmerek

Če bolnik ta odmerek po presoji lečečega zdravnika dobro prenaša, je treba po najmanj štirih tednih odmerek 4,6 mg/24 h zvišati na 9,5 mg/24 h, kar je priporočen dnevni učinkoviti odmerek. S tem odmerkom naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi.

Zviševanje odmerka

9,5 mg/24 h je priporočen dnevni učinkoviti odmerek, s katerim naj bolnik nadaljuje, dokler kaže, da ima od njega terapevtske koristi. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, lahko po najmanj šestih mesecih zdravljenja z odmerkom 9,5 mg/24 h lečeči zdravnik razmisli o zvišanju odmerka na 13,3 mg/24 h, in sicer pri bolnikih, pri katerih kaže, da je med zdravljenjem s priporočenim dnevnim učinkovitim odmerkom 9,5 mg/24 h prišlo do pomembnega kognitivnega poslabšanja (na primer do poslabšanja rezultata MMSE) in/ali funkcionalnega upada (po zdravnikovi presoji) (glejte poglavje 5.1).

Klinične koristi rivastigmina je treba ponovno ocenjevati v rednih presledkih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi v primeru, da pri uporabi optimalnega odmerka ni več znakov terapevtskih koristi.

Če pride do gastrointestinalnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ti neželeni učinki ne izzvenijo. Zdravljenje s transdermalnim obližem lahko nadaljujemo z istim odmerkom, če zdravljenje ni bilo prekinjeno za več kot tri dni. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Prehod z zdravljenja s kapsulami ali peroralno raztopino na zdravljenje z obliži

Glede na to, da je izpostavljenost rivastigminu primerljiva pri peroralni in transdermalni aplikaciji (glejte poglavje 5.2), lahko bolniki, ki se zdravijo s kapsulami ali peroralno raztopino Prometax, preidejo na zdravljenje s transdermalnimi obliži Prometax na naslednji način:

- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 3 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 6 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki dobro prenaša rivastigmin peroralno v odmerku 9 mg/dan in odmerka ne spreminja, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 h. Če pa peroralnega odmerka 9 mg/dan ne prenaša dobro ali mora velikost odmerka spreminjati, je priporočen prehod na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h.
- Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 12 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnimi obliži 9,5 mg/24 h.

Če bolnik po prehodu na zdravljenje s transdermalnimi obliži 4,6 mg/24 h ta odmerek dobro prenaša, je

treba po najmanj štirih tednih zvišati odmerek s 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h, kar je priporočeni učinkoviti odmerek.

Prvi transdermalni obliž je priporočljivo namestiti na dan, ki sledi dnevu zadnjega peroralnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

- **Pediatrična populacija:** Zdravilo Prometax ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.
- **Bolniki s telesno maso manjšo od 50 kg:** Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je pri zviševanju odmerka nad priporočeni učinkoviti odmerek 9,5 mg/24 h potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.
- **Okvara jeter:** Zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri blagi do zmerni okvari jeter, kar so opazili pri uporabi peroralnih oblik zdravila, se je treba natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje. Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter lahko število od odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili. Pri titriranju odmerka tem bolnikom je potrebna posebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajati odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Transdermalne obliže je treba enkrat na dan namestiti na čist, suh, neporaščen in nepoškodovan predel kože na zgornjem ali spodnjem delu hrbta, na nadlakti ali na prsih, na mesto, ki ga ne drgnejo oblačila. Na stegno ali na trebuh transdermalnega obliža ni priporočljivo nameščati, ker so opazili zmanjšano biološko uporabnost rivastigmina v primerih namestitve na te predele.

Transdermalnega obliža se ne sme namestiti na pordelo, razdraženo ali porezano/spraskano kožo. Da bi kar najbolj zmanjšali možnost draženja kože, se transdermalnega obliža ne sme ponovno namestiti na isti predel kože v roku 14 dni.

Bolnike in negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo zdravila:

- Vsak dan je treba pred nameščanjem novega obliža odstraniti obliž predhodnega dne (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba po 24 urah zamenjati z novim. Nameščen sme biti samo en obliž naenkrat (glejte poglavje 4.9).
- Obliž je treba z dlanjo čvrsto pritiskati na kožo najmanj 30 sekund, dokler se robovi dobro ne prilepijo.
- Če se obliž odlepi, je treba namestiti nov obliž za preostanek tega dne, nato pa novi obliž naslednji dan zamenjati ob istem času kot običajno.
- Obliž je mogoče uporabljati v vsakdanjih situacijah, tudi med kopanjem in v vročem vremenu.
- Obliža se ne sme izpostavljati zunanjim virom toplote (na primer prekomernemu sončenju, savni, solariju) za daljši čas.
- Obliža se ne sme rezati na manjše dele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov, posebno ob spremembah odmerka. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h.

Preveliko odmerjanje zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju zdravila

Zaradi nepravilne uporabe in napak pri odmerjanju zdravila Prometax je prišlo do resnih neželenih učinkov; v nekaterih primerih je bila potrebna hospitalizacija, redko pa je prišlo do smrtnega izida (glejte poglavje 4.9). V večini primerov nepravilne uporabe zdravila in napak pri odmerjanju je šlo za to, da bolniki niso odstranili starega obliža, ko so namestili novega, in da so hkrati uporabljali več kot en obliž. Bolnike in njihove negovalce je treba opozoriti na pomembne napotke za uporabo transdermalnega obliža Prometax (glejte poglavje 4.2).

Prebavne motnje

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki so pogostejši pri ženskah. Bolnike z znaki ali s simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in z znižanjem ali prekinitvijo odmerjanja. Dehidracija sicer lahko povzroča resne zaplete.

Zmanjšanje telesne mase

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo lahko hujšajo v času jemanja zaviralcev holinesteraze, tudi rivastigmina. Med zdravljenjem s transdermalnimi obliži Prometax je treba spremljati bolnikovo telesno maso.

Bradikardija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z določenimi zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom, lahko pride do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QT, z družinsko anamnezo te motnje ali s povečanim tveganjem za torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sporožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Drugi neželeni učinki

Previdnost je potrebna pri predpisovanju transdermalnih obližev Prometax:

- bolnikom s sindromom bolnega sinusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8);
- bolnikom z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikom z nagnjenostjo k tem boleznim, ker rivastigmin lahko povzroči povečano izločanje želodčne kisline (glejte poglavje 4.8);
- bolnikom, ki so nagnjeni k zapori sečnih izvodil in k epileptičnim napadom, ker holinomimetiki lahko sprožijo te bolezni ali njihovo poslabšanje;
- bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Reakcije na mestu apliciranja na kožo

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Bolnike in negovalce je treba na to opozoriti.

Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, otekline, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirane oblike) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Rivastigmin lahko poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome.

Po rokovanju s transdermalnimi obliži Prometax se ne sme dotikati oči (glejte poglavje 5.3). Po odstranjevanju obliža je treba roke umiti z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik z očmi ali če po rokovanju s transdermalnim obližem oči postanejo rdeče, jih je treba takoj izprati z veliko vode in poiskati zdravniško pomoč, če simptomi ne izzvenijo.

Posebne skupine

- Pri bolnikih s telesno maso manjšo od 50 kg je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili (glejte poglavje 4.2). Tem bolnikom je treba odmerek titrirati previdno in jih skrbno spremljati glede neželenih učinkov (na primer pretirane navzee ali bruhanja) ter v primeru, da pride do teh neželenih učinkov, razmisliti o znižanju vzdrževalnega odmerka na 4,6 mg/24 h.
- Okvara jeter: Pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter je lahko število neželenih učinkov večje. Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili. Pri titriranju odmerka tem bolnikom je potrebna posebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S transdermalnimi obliži Prometax niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja.

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa suksinilholina med anestezijo. Pri izbiri sredstva za anestezijo je priporočena previdnost. Če je treba, velja razmisliti o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi njegovih farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje

antiholinergičnih zdravil (na primer oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo podaljšanje intervala QT ali *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimoizid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

Med peroralnim rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom v študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin, dajanje peroralnega rivastigmina ne vpliva. Pri sočasni uporabi digoksina in peroralnega rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Sočasna uporaba rivastigmina s katerim od pogosto predpisanih zdravil, kot so antacidi, antiemetiki, antidiabetiki, antihipertenzivi z osrednjim delovanjem, zaviralci kalcijevih kanalčkov, inotropne učinkovine, antianginiki, nesteroidne protivnetne učinkovine, estrogeni, analgetiki, benzodiazepini in antihistaminiki, ni bila povezana s spremembami kinetike rivastigmina ali s povečanim tveganjem za klinično pomembne neželene učinke.

Glede na njegovo presnovo se zdi presnovno medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Na voljo ni kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v človeško mleko. Zato naj matere, ki jemljejo rivastigmin, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Alzheimerjeva bolezen lahko povzroči postopno zmanjšanje sposobnosti upravljanja motornih vozil ali zmanjša sposobnost uporabe strojev. Nadalje lahko rivastigmin povzroči sinkopo ali delirij. Zaradi tega ima rivastigmin blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato mora

lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Med neželenimi učinki, ki so jih opažali pri uporabi transdermalnega obliža Prometax, so najbolj pogoste kožne reakcije na mestu apliciranja (običajno blaga do zmerna rdečina kože na mestu apliciranja). Naslednji najbolj pogosti neželeni učinki so gastrointestinalne narave in vključujejo tudi navzeo in bruhanje.

V preglednici 1 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki o katerih so poročali pri 1.670 bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih v okviru randomiziranih dvojno slepih, s placebom in aktivno kontroliranih kliničnih študij s transdermalnimi obliži Prometax, ki so trajale od 24 do 48 tednov, in neželeni učinki po podatkih iz obdobja trženja zdravila.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	anoreksija, zmanjšan apetit
občasni	dehidracija
Psihiatrične motnje	
pogosti	tesnoba, depresija, delirij, agitacija
občasni	agresivnost
neznana pogostnost	halucinacije, nemir, nočne more
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol, sinkopa, omotičnost
občasni	psihomotorična hiperaktivnost
zelo redki	ekstrapiramidni simptomi
neznana pogostnost	poslabšanje Parkinsonove bolezni, konvulzije, tremor, somnolenca, plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni	
občasni	bradikardija
neznana pogostnost	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, tahikardija, bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni	
neznana pogostnost	hipertenzija
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu
občasni	razjeda želodca
neznana pogostnost	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	hepatitis, zvišani jetrni funkcijski testi
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaj

neznana pogostnost	srbenje, eritem, urtikarija, mehurčki, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Bolezni sečil	
pogosti	urinska inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	kožne reakcije na mestu aplikacije (npr. rdečina na mestu aplikacije*, srbenje na mestu aplikacije*, otekline na mestu aplikacije*, dermatitis na mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije), astenična stanja (npr. utrujenost, astenija), zvišana telesna temperatura, zmanjšanje telesne mase
redki	padec

*V 24-tedenski kontrolirani študiji pri japonskih bolnikih so o rdečini na mestu aplikacije, oteklini na mestu aplikacije in srbenju na mestu aplikacije poročali s pogostnostjo "zelo pogosto".

Opis izbranih neželenih dogodkov

Kadar so v eni od zgoraj navedenih študij, s placebom kontrolirani študiji, uporabljali odmerke, ki so bili višji od 13,3 mg/24 h, so opazili nespečnost in popuščanje srca pogostejše kot pri odmerku 13,3 mg/24 h ali pri placebo, kar nakazuje odvisnost od velikosti odmerka. Vendar pa se ti dogodki niso pojavljali pogostejše pri uporabi transdermalnega obliža Prometax 13,3 mg/24 h v primerjavi s placebom.

Naslednje neželene učinke so opazili samo pri uporabi kapsul in peroralne raztopine Prometax, ne pa v kliničnih študijah s transdermalnimi obliži Prometax: splošno slabo počutje, zmedenost, povečano potenje (pogosto); razjede dvanajstnika, angino pectoris (redko); krvavitev v prebavila (zelo redko); in nekaj primerov hudega bruhanja, ki je bilo povezano z rupturo požiralnika (neznana pogostnost).

Draženje kože

V dvojno slepih kontroliranih kliničnih študijah so bile reakcije na mestu aplikacije večinoma le blago do zmerno izražene. Do reakcij na mestu aplikacije, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, je prišlo pri $\leq 2,3$ % bolnikov, ki so se zdravili s transdermalnimi obliži Prometax. V azijski populaciji pa je bila pogostnost reakcij na mestu aplikacije, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, večja – v kitajski populaciji je znašala 4,9 %, v japonski populaciji pa 8,4 %.

V dveh 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah so kožne reakcije pri vsakem obisku merili s pomočjo lestvice za oceno kožnega vnetja. Pri bolnikih, ki so se zdravili s transdermalnimi obliži Prometax, so večinoma opazili le rahlo ali blago izraženo vnetje. V teh študijah so vnetje ocenili kot hudo pri $\leq 2,2$ % bolnikov, v japonski študiji pa pri $\leq 3,7$ % bolnikov, ki so se zdravili s transdermalnimi obliži Prometax.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja peroralnega rivastigmina ni bila povezana z nikakršnimi kliničnimi znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opazajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu,

navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem, povečano bronhialno sekrecijo, prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja. V obdobju trženja zdravila so poročali o prevelikem odmerjanju s transdermalnimi obliži Prometax, do česar je prišlo zaradi nepravilne uporabe/odmerjanja (nameščenih več obližev hkrati), v kliničnih študijah pa so o takih primerih poročali le redko.

Ukrepi

Ker ima rivastigmin plazemski razpolovni čas okrog 3,4 ure in trajanje zaviranja acetilholinesteraze okrog 9 ur, v primeru asimptomatičnega prevelikega odmerka priporočamo takojšnjo odstranitev vseh transdermalnih obližev Prometax. Bolniku se v naslednjih 24 urah ne sme namestiti novih transdermalnih obližev. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri drugih neželenih učinkih se uporabljajo simptomatski zdravilni ukrepi, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Priporočamo začetni odmerek 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze in butirilholinesteraze karbamatne vrste, za katerega velja, da izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Zato bi lahko rivastigmin izboljšal stanje holinergično posredovanega upada kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo boleznijo.

Rivastigmin medsebojno reagira s svojima tarčnima encimoma, tako da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških peroralni odmerek 3 mg zmanjša aktivnost acetilholinesteraze (AChE) v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 % v poldrugem uri po zaužitju. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven okrog 9 ur po dosegu največjega zaviralnega učinka. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja inhibicije AChE v CSF s peroralnim rivastigminom odvisna od odmerka do največjega preizkušane odmerka 6 mg, danega dvakrat na dan. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih s peroralnim rivastigminom, je bila podobna kot inhibicija aktivnosti AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost transdermalnih obližev Prometax pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so dokazali v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njenem odprtem podaljšku ter v 48-tedenski dvojno slepi primerjalni študiji.

24-tedenska študija, kontrolirana s placebom

Bolniki, vključeni v s placebom kontrolirano študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 20. Učinkovitost so ugotavljali z

uporabo neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja, ki so jih izvajali v rednih presledkih med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, Zdravnikova ocena spremembe bolezni po Kooperativni študiji Alzheimerjeve bolezni, vsestranska globalna ocena bolnika, ki jo poda zdravnik ob upoštevanju negovalčeve ocene) in ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ocena vsakodnevnih aktivnosti po Kooperativni študiji Alzheimerjeve bolezni, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, med drugim osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanja zmožnosti orientacije v okolju kot tudi ukvarjanja z denarnimi zadevami). 24-tedenski rezultati teh treh metod ocenjevanja so zbrani v preglednici 2.

Preglednica 2

	Prometax transdermalni obliži 9,5 mg/24 h N = 251	Prometax kapsule 12 mg/dan N = 256	Placebo N = 282
Skupina ITT-LOCF			
ADAS-Cog			
Povprečje ob izhodišču ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Vrednost p proti placebu	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Povprečna ocena ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Vrednost p proti placebu	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Povprečje ob izhodišču ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Vrednost p proti placebu	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 proti placebu

ITT: namen zdraviti (Intent-To-Treat); LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

¹ Na podlagi ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščno vrednostjo kot sopspremenljivko. Negativna sprememba na ADAS-Cog lestvici pomeni izboljšanje. Pozitivna sprememba na ADCS-ADL lestvici pomeni izboljšanje.

² Na podlagi testa CMH (van Elterenovega testa) analize po kategorijah za posamezne države. Ocena <4 na lestvici ADCS-CGIC pomeni izboljšanje.

Rezultati bolnikov s klinično pomembnim odzivom iz 24-tedenske s placebom kontrolirane študije so navedeni v preglednici 3. Klinično pomembno izboljšanje je bilo opredeljeno *a priori* kot izboljšanje na ADAS-Cog lestvici za vsaj 4 točke, brez poslabšanja v razvrstitvi ADCS-CGIC in brez poslabšanja na lestvici ADCS-ADL.

Preglednica 3

	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)		
	Prometax transdermalni obliži	Prometax kapsule 12 mg/dan	Placebo

Skupina ITT-LOCF	9,5 mg/24 h N = 251	N = 256	N = 282
Izboljšanje na ADAS-Cog za vsaj 4 točke brez poslabšanja pri ADCS-CGIC in ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Vrednost p proti placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 proti placebo

Kot nakazuje modeliranje kompartmentov, je izpostavljenost zdravilu iz transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h podobna kot pri peroralnem odmerku približno 12 mg/dan.

48-tedenska študija, kontrolirana z aktivnim primerjalnim zdravilom

Bolniki, vključeni v aktivno kontrolirano študijo, so imeli začetni rezultat MMSE ob izhodišču med 10 in 24. Študija je bila zasnovana za primerjavo učinkovitosti transdermalnega obliža 13,3 mg/24 h z učinkovitostjo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h v 48-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja bolnikov z Alzheimerjevo demenco, pri katerih je po začetnem 24-48-tedenskem obdobju odprtega zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom z uporabo transdermalnega obliža 9,5 mg/24 h prišlo do funkcionalnega in kognitivnega upada. Funkcionalni upad so ocenjevali raziskovalci, kognitivni upad pa je bil opredeljen kot zmanjšanje rezultata pri MMSE za več kot 2 točki od predhodnega obiska ali kot zmanjšanje rezultata za več kot 3 točke od izhodišča. Učinkovitost so ugotavljali z metodama ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo kognitivne zmogljivosti, ki temelji na izvrševanju aktivnosti) in ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living, ocena zahtevnejših vsakodnevnih aktivnosti), s katero je mogoče oceniti bolnikove sposobnosti izvajanja aktivnosti, med katere sodijo ukvarjanje z denarnimi zadevami, pripravljanje obrokov, nakupovanje, zmožnosti orientacije v okolju in samostojnost do te mere, da je bolnika mogoče pustiti brez nadzora. 48-tedenski rezultati teh dveh metod ocenjevanja so zbrani v preglednici 4.

Preglednica 4

Skupina/obisk			Prometax 15 cm ² N = 265		Prometax 10 cm ² N = 271		Prometax 15 cm ²		Prometax 10 cm ²
			n	povpre čje	n	povpre čje	DLSM	95% IZ	vrednost p
ADAS-Cog									
metoda LOCF	izhodiščna vrednost		264	34,4	268	34,9			
	po 48 tednih dvojno slepega zdravljenja,	vrednost	264	38,5	268	39,7			
		sprememba	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
metoda LOCF	izhodiščna vrednost		265	27,5	271	25,8			
	po 48 tednih	vrednost	265	23,1	271	19,6			
		sprememba	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*
IZ – interval zaupanja									
DLSM – razlika po metodi najmanjših kvadratov (angl. difference in least square means)									

LOCF – metoda prenosa zadnje ocene naprej (angl. Last Observation Carried Forward)
ocene pri lestvici ADAS-cog: negativna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža Prometax 15 cm² kot pri uporabi obliža Prometax 10 cm²
ocene pri lestvici ADCS-IADL: pozitivna vrednost razlike po metodi najmanjših kvadratov pomeni večje izboljšanje pri uporabi obliža Prometax 15 cm² kot pri uporabi obliža Prometax 10 cm²

N je število bolnikov, ki so opravili izhodiščno ocenjevanje (zadnje ocenjevanje v fazi odprtega zdravljenja) in še najmanj 1 ocenjevanje za tem (za vrednost, ki jo je mogoče uporabiti pri metodi LOCF)

Vrednosti razlik po metodi najmanjših kvadratov (DLSM), 95 % IZ in vrednosti p temeljijo na modelu ANCOVA (analizi kovariance) s prilagajanjem na državo in izhodiščno oceno pri lestvici ADAS-cog

* p<0,05

Vir: Študija D2340-preglednici 11-6 in 11-7

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Prometax za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se iz transdermalnih obližev Prometax absorbira počasi. Po prvem odmerjanju doseže merljive koncentracije v plazmi po odzivnem času 0,5-1 ure. C_{max} doseže po 10-16 urah, nato koncentracija v plazmi počasi upada v preostalem času 24-urnega obdobja aplikacije. Po večkratnem odmerjanju (tako da doseže stanje dinamičnega ravnovesja) se po zamenjavi predhodnega transdermalnega obliža z novim koncentracija v plazmi najprej počasi zmanjšuje v povprečju približno 40 minut, dokler hitrost absorpcije iz novega transdermalnega obliža ne preseže hitrosti izločanja, tako da koncentracija v plazmi začne spet naraščati do novega vrha, ki ga doseže v približno 8 urah. V stanju dinamičnega ravnovesja je spodnja meja fluktuacije koncentracije približno 50 % vrednosti zgornje meje, v nasprotju s peroralnim odmerjanjem, pri katerem se koncentracije med odmerjanji znižajo praktično na nič. Čeprav manj izrazito kot pri peroralnem odmerjanju, se je pri stopnjevanju z odmerka 4,6 mg/24 h na 9,5 mg/24 h oziroma na 13,3 mg/24 h izpostavljenost rivastigminu (C_{max} in AUC) nesorazmerno povečala za faktor 2,6 oziroma 4,9. Fluktuacijski indeks (FI), ki izraža relativno razliko med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$; pri tem je C_{avg} povprečna koncentracija v obdobju odmerjanja), je bil 0,58 pri transdermalnih obližih Prometax 4,6 mg/24 h, 0,77 pri transdermalnih obližih Prometax 9,5 mg/24 h in 0,72 pri transdermalnih obližih Prometax 13,3 mg/24 h, kar kaže na veliko manjšo fluktuacijo od najnižjih do najvišjih koncentracij kot pri peroralnem odmerjanju (FI = 3,96 za odmerjanje 6 mg/dan in 4,15 za odmerjanje 12 mg/dan).

Glede koncentracij, ki jih rivastigmin dosega v plazmi v obdobju 24 ur, odmerka rivastigmina, ki se v 24 urah sprosti iz transdermalnega obliža (v mg/24 h), ni mogoče neposredno enačiti s količino rivastigmina (v mg), ki jo vsebuje kapsula.

Pri enkratnem odmerjanju je bila interindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov rivastigmina (normalizirana na odmere/kg telesne mase) 43 % za C_{max} in 49 % za AUC_{0-24h} pri transdermalni aplikaciji v primerjavi s 74 % za C_{max} in 103 % za AUC_{0-24h} pri uporabi peroralne oblike. Interindividualna variabilnost v študiji dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco je bila največ 45 % za C_{max} in 43 % za AUC_{0-24h} po uporabi transdermalnega obliža v primerjavi z 71 % za C_{max} in 73 % za AUC_{0-24h} po aplikaciji peroralne oblike.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so opazovali razmerje med telesno maso in izpostavljenostjo zdravilni učinkovini (rivastigminu in presnovku NAP226-90) v stanju dinamičnega ravnovesja. V stanju dinamičnega ravnovesja so koncentracije pri bolniku s telesno maso 35 kg približno dvakrat tolikšne kot pri bolniku s telesno maso 65 kg, pri bolniku s telesno maso 100 kg pa pol manjše kot pri bolniku s telesno maso 65 kg. Zaradi vpliva telesne mase na izpostavljenost zdravilni učinkovini je

potrebna posebna pozornost pri postopnem zviševanju odmerka bolnikom z zelo majhno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Izpostavljenost (AUC_{∞}) rivastigminu (in presnovku NAP226-90) je bila največja pri aplikaciji transdermalnega obliža na zgornji del hrbta, prsi ali nadlaket ter približno 20-30 % manjša pri aplikaciji na trebuh ali stegno.

Do pomembnega kopičenja rivastigmina ali presnovka NAP226-90 v plazmi bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo ni prišlo, razen koncentracij v plazmi, ki so bile drugi dan zdravljenja s transdermalnim obližem višje kot prvi dan.

Porazdelitev

Rivastigmin se šibko veže na beljakovine v plazmi (približno 40 %). Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja z navideznim razpolovnim časom izločanja iz plazme približno 3,4 ure po odstranitvi transdermalnega obliža. Izločanje je omejeno s hitrostjo absorpcije (flip-flop učinek), kar pojasnjuje daljši $t_{1/2}$ pri uporabi transdermalnih obližev (3,4 ure) v primerjavi s peroralnim ali intravenskim odmerjanjem (1,4 do 1,7 ure). Presnova poteka predvsem s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, do presnovka NAP226-90. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (<10 %).

Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoenzimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h, kar je v skladu z nelinearno nesorazmerno farmakokinetiko rivastigmina zaradi saturacije njegovega izločanja.

Razmerje med AUC_{∞} presnovka in izhodne učinkovine je bilo približno 0,7 po namestitvi transdermalnega obliža v primerjavi s 3,5 po peroralni aplikaciji zdravila, kar nakazuje, da je bil metabolizem precej manj obsežen po dermalnem zdravljenju v primerjavi s peroralnim. Po aplikaciji transdermalnega obliža je nastajalo manj NAP226-90, verjetno zaradi odsotnosti predsistemske presnove (učinka prvega prehoda skozi jetra) za razliko od peroralne aplikacije.

Izločanje

Nespremenjeni rivastigmin najdemo v urinu samo v sledovih. Poglavitna pot izločanja po aplikaciji s transdermalnim obližem je izločanje skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (>90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % apliciranega odmerka se izloči z blatom.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23 % poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne skupine

Starejši

Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so jih zdravili s transdermalnimi obliži Prometax, starost ni vplivala na izpostavljenost rivastigminu.

Okvara jeter

Pri osebah z okvaro jeter niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži Prometax. Po peroralnem odmerjanju je bila $C_{\max}$ rivastigmina za približno 60 % večja in AUC rivastigmina več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Po odmerjanju enkratnih peroralnih odmerkov 3 mg ali 6 mg je bil povprečni peroralni očistek rivastigmina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ($n=10$, z oceno 5-12 na Child-Pughovi lestvici in s potrditvijo z biopsijo) približno za 46-63 % manjši kot pri zdravih osebah ($n=10$).

Okvara ledvic

Pri osebah z okvaro ledvic niso opravili nobene študije s transdermalnimi obliži Prometax. Po podatkih populacijske analize očistek kreatinina ni kazal jasnega učinka na koncentracije rivastigmina ali njegovih presnovkov v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti peroralnih in lokalnih ponavljajočih se odmerkov na miših, podganah, kuncih, psih in pritlikavih prašičkih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. Peroralno in lokalno odmerjanje je bilo v raziskavah na živalih omejeno zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov.

V standardni bateriji testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, ki je 10^4 -krat presegal dotedanjo klinično izpostavljenost. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V raziskavah peroralnega in lokalnega odmerjanja na miših in raziskavah peroralnega odmerjanja na podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom je bila približno enakovredna izpostavljenosti pri ljudeh pri uporabi kapsul in transdermalnih obližev z največjimi odmerki.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na bregjih podganah in kuncih se niso pokazali nikakršni znaki teratogenega potenciala rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opazili nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev. Posebnih kožnih študij na bregjih živalih niso opravili.

Transdermalni obliži z rivastigminom niso bili fototoksični in veljajo za obliže, ki ne povzročajo preobčutljivosti. V nekaterih drugih študijah toksičnosti za kožo so opazili blag dražilni učinek na kožo laboratorijskih živali, vključno s kontrolnimi živalmi. To lahko nakazuje možnost, da bi transdermalni obliži Prometax sprožili nastanek blage rdečine pri bolnikih.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic. Zato se bolniki/negovalci ne smejo dotikati oči po rokovanju z obližem (glejte poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Krovna plast

polietilen tereftalatni film, lakiran

Matriks zdravila

α -tokoferol
polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat)
akrilni kopolimer

Adhezivni matriks zdravila

α -tokoferol
silikonsko olje
dimetikon

Opna za nadziranje sproščanja

poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

6.2 Inkompatibilnosti

Da ne bi vplivali na lepljivost transdermalnega obliža, se na predel kože, ki je predviden za namestitev transdermalnega obliža, ne sme nanašati kreme, losijona ali pudra.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte transdermalni obliž v vrečki.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Transdermalni obliži Prometax jakosti 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² in 27 mg/15 cm² so posamično pakirani v za otroke varne, toplotno zavarjene vrečke, narejene iz multilaminatnega materiala iz papirja/polietilen tereftalata/aluminija/poliakrilonitrila (PAN) (papir/PET/alu/PAN) ali v toplotno zavarjene, za otroke varne vrečke, narejene iz večplastne kompozitne folije iz papirja/polietilen tereftalata/polietilena/aluminija/poliamida (papir/PET/PE/alu/PA).

Na voljo so v pakiranju, ki vsebuje 7 ali 30 vrečk, in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 60 ali 90 vrečk. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po uporabi transdermalni obliž prepognite na pol z lepljivo stranjo navznoter, vložite v originalno vrečko in varno zavržite nedosegljivo otrokom. Uporabljene in neuporabljene transdermalne obliže zavržite v skladu z lokalnimi predpisi ali jih vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliž

EU/1/98/092/019-022

EU/1/98/092/031-034

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliž

EU/1/98/092/023-026

EU/1/98/092/035-038

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliž

EU/1/98/092/027-030

EU/1/98/092/039-042

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. december 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 21. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Kapsula, trda

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Peroralna raztopina

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Transdermalni obliž

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o končnem izobraževalnem gradivu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo po razpravi in dogovoru s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Exelon obliž dostopno na trgu, vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Exelon obliž, prejeli paket izobraževalnih gradiv, ki mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- opozorilno kartico za bolnika,
- navodila, naj bolnikom in skrbnikom izročijo opozorilno kartico za bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.
- Samo en obliž na dan.
- Obliža ne smete rezati na manjše dele.
- Obliž z dlanjo čvrsto pritiskajte na kožo najmanj 30 sekund.
- Kako uporabljati opozorilno kartico za beleženje nameščanja in odstranjevanja obližev.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 1,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 kapsula vsebuje 1,5 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/092/001	28 trdih kapsul
EU/1/98/092/002	56 trdih kapsul
EU/1/98/092/003	112 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 1,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Prometax 1,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Almirall, S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 3,0 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 kapsula vsebuje 3,0 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/092/004	28 trdih kapsul
EU/1/98/092/005	56 trdih kapsul
EU/1/98/092/006	112 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 3,0 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Prometax 3,0 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Almirall, S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 4,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 kapsula vsebuje 4,5 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/092/007	28 trdih kapsul
EU/1/98/092/008	56 trdih kapsul
EU/1/98/092/009	112 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 4,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Prometax 4,5 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Almirall, S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 6,0 mg trde kapsule
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 kapsula vsebuje 6,0 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/092/010	28 trdih kapsul
EU/1/98/092/011	56 trdih kapsul
EU/1/98/092/012	112 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 6,0 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Prometax 6,0 mg trde kapsule
rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Almirall, S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA ŠKATLI IN STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 2 mg/ml peroralna raztopina
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsak ml vsebuje 2 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogentartrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev benzoat (E211), citronsko kislino, natrijev citrat, kinolinsko rumeno barvilo (E104) in prečiščeno vodo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

50 ml
120 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Peroralno raztopino Prometax porabite v 1 mesecu po prvem odprtju steklenice.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.
Shranjujte v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Prometax 2 mg/ml [samo na škatli]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo na škatli]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC [samo na škatli]
SN [samo na škatli]
NN [samo na škatli]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 5 cm² vsebuje 9 mg rivastigmina in sprosti 4,6 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 transdermalnih obližev
30 transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 4,6 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLICA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 5 cm² vsebuje 9 mg rivastigmina in sprosti 4,6 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 transdermalnih obližev. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 4,6 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 5 cm² vsebuje 9 mg rivastigmina in sprosti 4,6 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 60 (2 pakiranj po 30) transdermalnih obližev

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 4,6 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 transdermalni obliž na vrečko

6. DRUGI PODATKI

Namestite en obliž na dan. Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 10 cm² vsebuje 18 mg rivastigmina in sprosti 9,5 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 transdermalnih obližev
30 transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 9,5 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLICA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 10 cm² vsebuje 18 mg rivastigmina in sprosti 9,5 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 transdermalnih obližev. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 9,5 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 10 cm² vsebuje 18 mg rivastigmina in sprosti 9,5 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 60 (2 pakiranj po 30) transdermalnih obližev
Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 9,5 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 transdermalni obliž na vrečko

6. DRUGI PODATKI

Namestite en obliž na dan. Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 15 cm² vsebuje 27 mg rivastigmina in sprosti 13,3 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 transdermalnih obližev
30 transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 13,3 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLICA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 15 cm² vsebuje 27 mg rivastigmina in sprosti 13,3 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 transdermalnih obližev. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 13,3 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLICA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 transdermalni obliž velikosti 15 cm² vsebuje 27 mg rivastigmina in sprosti 13,3 mg/24 h.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: lakiran polietilentereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 60 (2 pakiranja po 30) transdermalnih obližev

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) transdermalnih obližev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Pred uporabo shranjujte obliž v vrečki.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prometax 13,3 mg/24 h

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliž
rivastigmin

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
transdermalna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 transdermalni obliž na vrečko

6. DRUGI PODATKI

Namestite en obliž na dan. Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Prometax 1,5 mg trde kapsule

Prometax 3,0 mg trde kapsule

Prometax 4,5 mg trde kapsule

Prometax 6,0 mg trde kapsule

rivastigmin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Prometax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Prometax
3. Kako jemati zdravilo Prometax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Prometax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Prometax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Prometax je rivastigmin.

Rivastigmin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali z demenco zaradi Parkinsonove bolezni določene celice v možganih odmrejo, to pa povzroči znižano koncentracijo nevrottransmitterja acetilholina (to je snov, ki omogoča živčnim celicam, da komunicirajo med seboj). Rivastigmin deluje tako, da zavira delovanje dveh encimov, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Prometax z zaviranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjševanju simptomov Alzheimerjeve bolezni in demence v povezavi s Parkinsonovo boleznijo.

Zdravilo Prometax uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco, to je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika. Kapsule in peroralno raztopino lahko uporabljamo tudi za zdravljenje demence pri odraslih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Prometax

Ne jemljite zdravila Prometax

- če ste alergični na rivastigmin (zdravilno učinkovino v zdravilu Prometax) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
 - če opazite kožno reakcijo, ki se širi preko površine, ki jo pokriva transdermalni obliž, če je reakcija na tem mestu močnejše izražena (če se pojavijo mehurčki, če je vnetje oziroma oteklina vse bolj izrazita) in če se ti znaki v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža ne izboljšajo.
- Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne jemljite zdravila Prometax.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Prometax se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali če ste kdaj imeli težave s srcem, kot so nepravilen ali počasen srčni utrip, podaljšanje intervala QTc, ugotovljeno podaljšanje intervala QTc v družini, motnjo *torsade de pointes* ali ste imeli znižano koncentracijo kalija ali magnezija v krvi,
- če imate ali če ste kdaj imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali če ste kdaj imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali če ste kdaj imeli epileptične napade,
- če imate ali če ste kdaj imeli astmo ali hudo bolezen dihal,
- če imate ali če ste kdaj imeli okvarjeno delovanje ledvic,
- če imate ali če ste kdaj imeli okvarjeno delovanje jeter,
- če imate težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine).

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med jemanjem zdravila morda moral natančneje spremljati.

Če zdravila Prometax niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Prometax ni smiselno uporabljati pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Prometax

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Prometax ne smete jemati sočasno z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke kot zdravilo Prometax. Zdravilo Prometax bi lahko vplivalo na zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili (zdravili, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev ali spazmov, za zdravljenje Parkinsonove bolezni ali za preprečevanje slabosti na potovanju).

Zdravila Prometax ne smete jemati sočasno z metoklopramidom (zdravilom, ki ga uporabljamo za ublažitev ali preprečevanje navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje) in bruhanja). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot sta okorelost okončin in tresenje rok.

Če morate v času jemanja zdravila Prometax na operacijo, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Prometax, preden dobite kakršnokoli anestezijo, ker lahko zdravilo Prometax med anestezijo poveča učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Prometax in katerega od antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (učinkovin, kot je atenolol, ki ga uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, angine pectoris in drugih bolezni srca). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot je počasno bitje srca (bradikardija), zaradi česar lahko pride do omedlevice oziroma izgube zavesti.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Prometax in drugih zdravil, ki lahko vplivajo na srčni ritem ali na električni sistem srca (podaljšanje intervala QT).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Prometax in možne učinke na

nerojenega otroka. Zdravila Prometax v času nosečnosti ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Prometax ne smete dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje. Zdravilo Prometax lahko povzroči vrtoglavost in zaspanost, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Če ste omotični ali zaspani, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

3. Kako jemati zdravilo Prometax

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Prometax morate jemati.

- Zdravljenje se običajno začne z nizkim odmerkom.
- Zdravnik vam bo odmerek počasi zviševal glede na vaš odziv na zdravljenje.
- Najvišji dovoljeni odmerek je 6,0 mg dvakrat na dan.

Zdravnik bo redno preverjal, ali vam zdravilo koristi. V času jemanja tega zdravila bo zdravnik spremljal tudi vašo telesno maso.

Če zdravila Prometax niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Kako jemati to zdravilo

- Povejte svojemu negovalcu, da jemljete zdravilo Prometax.
- Da vam bo zdravilo pomagalo, ga morate jemati vsak dan.
- Zdravilo Prometax jemljite s hrano dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.
- Kapsule pogoltnite cele z nekaj tekočine.
- Kapsul ne odpirajte in ne drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Prometax, kot bi smeli

Če nehote vzamete več zdravila Prometax, kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Prometax, je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje), bruhanja, driske, visokega krvnega tlaka in halucinacij. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Prometax

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila Prometax, počakajte in ob običajnem času vzemite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki bodo morda pogostejši na začetku jemanja zdravila in ob zviševanju odmerka. Običajno neželeni učinki počasi izzvenijo, ko se telo zdravila navadi.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vrtoglavost
- izguba apetita
- prebavne težave, kot so navzea (slabost s siljenjem na bruhanje) ali bruhanje, driska

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- potenje
- glavobol
- zgaga
- hujšanje
- bolečine v trebuhu
- občutek vznemirjenosti
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- splošno slabo počutje
- tresenje ali občutek zmedenosti
- zmanjšan apetit
- nočne more
- zaspanost

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- depresija
- nespečnost
- omedlevica ali nezgodni padci
- spremembe v delovanju jeter

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- bolečina v prsih
- izpuščaj, srbenje
- napadi krčev (epileptični napadi)
- razjede želodca ali črevesja

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- visok krvni tlak
- okužbe sečil
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- motnje srčnega ritma, kot sta prepočasen ali prehitel srčni utrip
- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vnetje trebunše slinavke – znaki vključujejo hudo bolečino v zgornjem delu trebuha, pogosto z občutkom slabosti (navzeo) in bruhanjem
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- močno bruhanje, ki lahko povzroči raztrganje požiralnika (cevi med usti in želodcem)
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic, nenormalno temen urin ali nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- agresivnost, občutek nemira
- neredno bitje srca
- sindrom Pisa (stanje, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z nenormalnim upogibom telesa in glave na eno stran)

Bolniki z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo

Pri teh bolnikih so nekateri neželeni učinki bolj pogosti, poleg tega pa se pri njih pojavljajo nekateri

dodatni neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- tresenje
- nezgodni padec

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- občutek nemira
- počasen in hiter srčni utrip
- nespečnost
- čezmerno slinjenje in dehidracija
- neobičajno počasni gibi ali nehoteni gibi
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov in mišične šibkosti
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- depresija
- visok krvni tlak

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nepravilen srčni utrip in motnje koordinacije gibov
- nizek krvni tlak

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- sindrom Pisa (stanje, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z nenormalnim upogibom telesa in glave na eno stran)
- kožni izpuščaj

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi transdermalnih obližev Prometax in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi trdih kapsul:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura
- huda zmedenost
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijske reakcije na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože

Če se pojavijo takšni neželeni učinki, obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali zdravniško pomoč.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Prometax

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli

- poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Prometax

- Učinkovina je rivastigminijev hidrogentartrat.
- Druge sestavine zdravila so hipromeloza, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, koloidni silicijev dioksid, želatina, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171) in šelak.

Vsaka kapsula Prometax 1,5 mg vsebuje 1,5 mg rivastigmina.

Vsaka kapsula Prometax 3,0 mg vsebuje 3,0 mg rivastigmina.

Vsaka kapsula Prometax 4,5 mg vsebuje 4,5 mg rivastigmina.

Vsaka kapsula Prometax 6,0 mg vsebuje 6,0 mg rivastigmina.

Izgled zdravila Prometax in vsebina pakiranja

- Prometax 1,5 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo rumen pokrovček in rumeno telo kapsule z rdečim napisom "ENA 713 1,5 mg".
- Prometax 3,0 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo oranžen pokrovček in oranžno telo kapsule z rdečim napisom "ENA 713 3 mg".
- Prometax 4,5 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo rdeč pokrovček in rdeče telo kapsule z belim napisom "ENA 713 4,5 mg".
- Prometax 6,0 mg trde kapsule, ki vsebujejo belkast do rahlo rumen prašek, imajo rdeč pokrovček in oranžno telo kapsule z rdečim napisom "ENA 713 6 mg".

Pakirane so v pretisnih omotih, ki so na voljo v treh različnih velikostih pakiranj (28, 56 ali 112 kapsul) vendar morda v vaši državi niso na voljo vsa navedena pakiranja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Španija

Proizvajalec

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Prometax 2 mg/ml peroralna raztopina rivastigmin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Prometax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Prometax
3. Kako jemati zdravilo Prometax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Prometax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Prometax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Prometax je rivastigmin.

Rivastigmin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali z demenco zaradi Parkinsonove bolezni določene celice v možganih odmrejo, to pa povzroči znižano koncentracijo nevrottransmitterja acetilholina (to je snov, ki omogoča živčnim celicam, da komunicirajo med seboj). Rivastigmin deluje tako, da zavira delovanje dveh encimov, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Prometax z zaviranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjševanju simptomov Alzheimerjeve bolezni in demence v povezavi s Parkinsonovo boleznijo.

Zdravilo Prometax uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco, to je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika. Kapsule in peroralno raztopino lahko uporabljamo tudi za zdravljenje demence pri odraslih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Prometax

Ne jemljite zdravila Prometax

- če ste alergični na rivastigmin (zdravilno učinkovino v zdravilu Prometax) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če opazite kožno reakcijo, ki se širi preko površine, ki jo pokriva transdermalni obliž, če je reakcija na tem mestu močnejše izražena (če se pojavijo mehurčki, če je vnetje oziroma oteklina vse bolj izrazita) in če se ti znaki v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža ne izboljšajo.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne jemljite zdravila Prometax.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Prometax se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali če ste kdaj imeli težave s srcem, kot so nepravilen ali počasen srčni utrip, podaljšanje intervala QTc, ugotovljeno podaljšanje intervala QTc v družini, motnjo *torsade de pointes* ali ste imeli znižano koncentracijo kalija ali magnezija v krvi,
- če imate ali če ste kdaj imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali če ste kdaj imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali če ste kdaj imeli epileptične napade,
- če imate ali če ste kdaj imeli astmo ali hudo bolezen dihal,
- če imate ali če ste kdaj imeli okvarjeno delovanje ledvic,
- če imate ali če ste kdaj imeli okvarjeno delovanje jeter,
- če imate težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine).

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med jemanjem zdravila morda moral natančneje spremljati.

Če zdravila Prometax niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Prometax ni smiselno uporabljati pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Prometax

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Prometax ne smete jemati sočasno z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke kot zdravilo Prometax. Zdravilo Prometax bi lahko vplivalo na zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili (zdravili, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev ali spazmov, za zdravljenje Parkinsonove bolezni ali za preprečevanje slabosti na potovanju).

Zdravila Prometax ne smete jemati sočasno z metoklopramidom (zdravilom, ki ga uporabljamo za ublažitev ali preprečevanje navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje) in bruhanja). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot sta okorelost okončin in tresenje rok.

Če morate v času jemanja zdravila Prometax na operacijo, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Prometax, preden dobite kakršnokoli anestezijo, ker lahko zdravilo Prometax med anestezijo poveča učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Prometax in katerega od antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (učinkovin, kot je atenolol, ki ga uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, angine pectoris in drugih bolezni srca). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot je počasno bitje srca (bradikardija), zaradi česar lahko pride do omedlevice oziroma izgube zavesti.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Prometax in drugih zdravil, ki lahko vplivajo na srčni ritem ali na električni sistem srca (podaljšanje intervala QT).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Prometax in možne učinke na nerojenega otroka. Zdravila Prometax v času nosečnosti ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Prometax ne smete dobiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje. Zdravilo Prometax lahko povzroči vrtoglavost in zaspanost, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Če ste omotični ali zaspani, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

Zdravilo Prometax vsebuje natrijev benzoat (E211) in natrij

Ena od neaktivnih sestavin peroralne raztopine Prometax je natrijev benzoat (E211). Benzojeva kislina blago draži kožo, oči in sluznice. To zdravilo vsebuje 3 mg natrijevega benzoata (E211) v vsakih 3 ml peroralne raztopine.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni brez 'natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Prometax

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Prometax morate jemati.

- Zdravljenje se običajno začne z nizkim odmerkom.
- Zdravnik vam bo odmerek počasi zviševal glede na vaš odziv na zdravljenje.
- Najvišji dovoljeni odmerek je 6,0 mg dvakrat na dan.

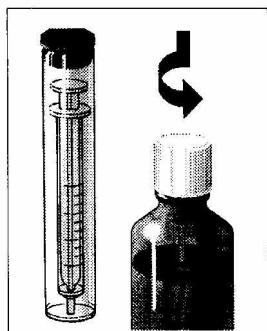
Zdravnik bo redno preverjal, ali vam zdravilo koristi. V času jemanja tega zdravila bo zdravnik spremljal tudi vašo telesno maso.

Če zdravila Prometax niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

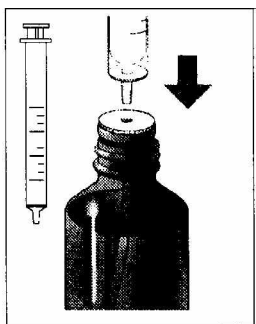
Kako jemati to zdravilo

- Povejte svojemu negovalcu, da jemljete zdravilo Prometax.
- Da vam bo zdravilo pomagalo, ga morate jemati vsak dan.
- Zdravilo Prometax jemljite s hrano dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

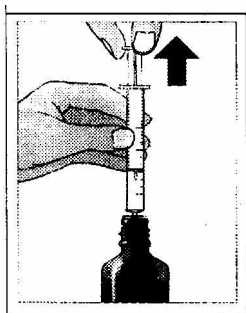
Kako uporabljati zdravilo



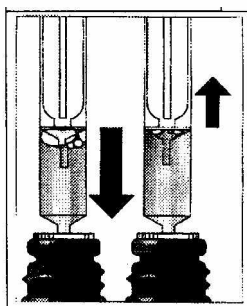
1. Pripravljanje steklenice in brizge
 - Brizgo vzemite iz varovalnega tulca.
 - Steklenico odprete tako, da zaporko, varno za otroke, potisnete navzdol in jo zavrtite.



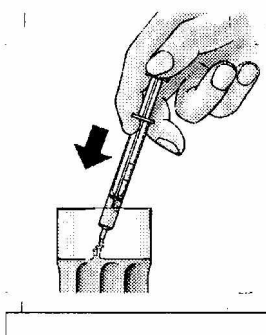
2. Nameščanje brizge na steklenico
 - Nastavek brizge vstavite v odprtino belega zamaška.



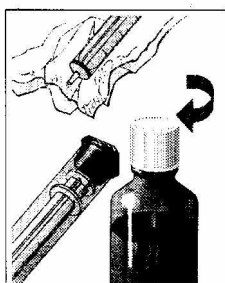
3. Polnjenje brizge
 - Bat vlecite navzgor, dokler ne doseže prave oznake za odmerek, ki vam ga je prepisal zdravnik.



4. Odstranjevanje mehurčkov
 - Bat nekajkrat potisnite navzdol in spet povlecite navzgor, s čimer odstranite večje mehurčke.
 - Prisotnost nekaj manjših mehurčkov ni pomembna in na noben način ne bo vplivala na odmerjanje.
 - Preglejte, če je zdaj odmerjen pravi odmerek.
 - Nato lahko izvlečete brizgo iz steklenice.



5. Jemanje zdravila
 - Zdravilo zaužijte naravnost iz brizge.
 - Lahko pa zdravilo zmešate z vodo v majhnem kozarcu. Premešajte in izpijte celotno mešanico.



6. Po uporabi brizge
 - Zunanost brizge obrišite s čisto krpo.
 - Nato brizgo spravite nazaj v varovalni tulec.
 - Steklenico zaprite z za otroke varno zaporko.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Prometax, kot bi smeli

Če nehote vzamete več zdravila Prometax, kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Prometax, je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje), bruhanja, driske, visokega krvnega tlaka in

halucinacij. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Prometax

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila Prometax, počakajte in ob običajnem času vzemite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki bodo morda pogostejši na začetku jemanja zdravila in ob zviševanju odmerka. Običajno neželeni učinki počasi izzvenijo, ko se telo zdravila navadi.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vrtoglavost
- izguba apetita
- prebavne težave, kot so navzea (slabost s siljenjem na bruhanje) ali bruhanje, driska

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- potenje
- glavobol
- zgaga
- hujšanje
- bolečine v trebuhu
- občutek vznemirjenosti
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- splošno slabo počutje
- tresenje ali občutek zmedenosti
- zmanjšan apetit
- nočne more
- zaspanost

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- depresija
- nespečnost
- omedlevica ali nezgodni padci
- spremembe v delovanju jeter

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- bolečina v prsih
- izpuščaj, srbenje
- napadi krčev (epileptični napadi)
- razjede želodca ali črevesja

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- visok krvni tlak
- okužbe sečil
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- motnje srčnega ritma, kot sta prepočasen ali prehiter srčni utrip
- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vnetje trebunše slinavke – znaki vključujejo hudo bolečino v zgornjem delu trebuha, pogosto z

- občutkom slabosti (navzeo) in bruhanjem
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- močno bruhanje, ki lahko povzroči raztrganje požiralnika (cevi med usti in želodcem)
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic, nenormalno temen urin ali nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- agresivnost, občutek nemira
- neredno bitje srca
- sindrom Pisa (stanje, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z nenormalnim upogibom telesa in glave na eno stran)

Bolniki z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo

Pri teh bolnikih so nekateri neželeni učinki bolj pogosti, poleg tega pa se pri njih pojavljajo nekateri dodatni neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- tresenje
- nezgodni padec

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- občutek nemira
- počasen in hiter srčni utrip
- nespečnost
- čezmerno slinjenje in dehidracija
- neobičajno počasni gibi ali nehoteni gibi
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov – na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov in mišične šibkosti
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- depresija
- visok krvni tlak

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nepravilen srčni utrip in motnje koordinacije gibov
- nizek krvni tlak

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- sindrom Pisa (stanje, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z nenormalnim upogibom telesa in glave na eno stran)
- kožni izpuščaj

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazali pri uporabi transdermalnih obližev Prometax in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi peroralne raztopine:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura
- huda zmedenost
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijske reakcije na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože

Če se pojavijo takšni neželeni učinki, obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali zdravniško pomoč.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Prometax

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.
- Shranjujte v pokončnem položaju.
- Peroralno raztopino Prometax porabite v 1 mesecu po prvem odprtju steklenice.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Prometax

- Učinkovina je rivastigminijev hidrogentartrat. Vsak mililiter zdravila vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 2,0 mg rivastigmina.
- Druge sestavine zdravila so natrijev benzoat (E211), citronska kislina, natrijev citrat, kinolinsko rumeno WS barvilo (E104) in prečiščena voda.

Izgled zdravila Prometax in vsebina pakiranja

Peroralna raztopina Prometax je na voljo v obliki 50 ml ali 120 ml bistre rumene raztopine (2,0 mg/ml baze), v jantarno obarvani steklenici z za otroke varno zaporko, oblogo iz penaste gume, s kapalnim vložkom in s prilegajočim se zamaškom. Peroralna raztopina je pakirana skupaj z brizgo za peroralno odmerjanje v plastičnem cevastem vsebniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Almirall, S.A.

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Prometax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Prometax
3. Kako uporabljati zdravilo Prometax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Prometax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Prometax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Prometax je rivastigmin.

Rivastigmin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco določene celice v možganih odmrejo, to pa povzroči znižano koncentracijo nevrottransmiterja acetilholina (to je snov, ki omogoča živčnim celicam, da komunicirajo med seboj). Rivastigmin deluje tako, da zavira delovanje dveh encimov, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Prometax z zaviranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjševanju simptomov Alzheimerjeve bolezni.

Zdravilo Prometax uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. To je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Prometax

Ne uporabljajte zdravila Prometax

- če ste alergični na rivastigmin (zdravilno učinkovino v zdravilu Prometax) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste imeli kdaj prej alergično reakcijo na podobno vrsto zdravil (derivate karbamata),
- če opazite kožno reakcijo, ki se širi preko površine, ki jo pokriva transdermalni obliž, če je reakcija na tem mestu močnejše izražena (če se pojavijo mehurčki, če je vnetje oziroma oteklina vse bolj izrazita) in če se ti znaki v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža ne izboljšajo.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne uporabljajte transdermalnih obližev Prometax.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Prometax se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali če ste kdaj imeli težave s srcem, kot so nepravilen ali počasen srčni utrip, podaljšanje intervala QTc, ugotovljeno podaljšanje intervala QTc v družini, motnjo *torsade de pointes* ali ste imeli znižano koncentracijo kalija ali magnezija v krvi,
- če imate ali če ste kdaj imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali če ste kdaj imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali če ste kdaj imeli epileptične napade,
- če imate ali če ste kdaj imeli astmo ali hudo bolezen dihal,
- če imate težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine),
- če imate okvarjeno delovanje jeter.

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med uporabo zdravila morda moral natančneje spremljati.

Če obliža niste namestili kot tri dni, ne nameščajte naslednjega, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Prometax ni smiselno uporabljati pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Prometax

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Prometax lahko vpliva na antiholinergična zdravila, med katera sodijo zdravila, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev (npr. diciklomin), za zdravljenje Parkinsonove bolezni (npr. amantadin) ali za preprečevanje potovalne slabosti (npr. difenhidramin, skopolamin ali meklizin) oziroma ta zdravila lahko vplivajo na rivastigmin.

Zdravila Prometax obliži ne smete jemati sočasno z metoklopramidom (zdravilom, ki ga uporabljamo za ublažitev ali preprečevanje navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje) in bruhanja). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot sta okorelost okončin in tresenje rok.

Če morate v času uporabe transdermalnih obližev Prometax na operacijo, morate obvestiti zdravnika, da jih uporabljate, ker lahko med anestezijo povečajo učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Prometax obliži in katerega od antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (učinkovin, kot je atenolol, ki ga uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, angine pectoris in drugih bolezni srca). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot je počasno bitje srca (bradikardija), zaradi česar lahko pride do omedlevice oziroma izgube zavesti.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Prometax in drugih zdravil, ki lahko vplivajo na srčni ritem ali na električni sistem srca (podaljšanje intervala QT).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Prometax in možne učinke na nerojenega otroka. Zdravila Prometax v času nosečnosti ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem s transdermalnimi obliži Prometax ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje. Transdermalni obliži Prometax lahko povzročajo omedlevico ali hudo zmedenost. Če se počutite omotično ali zmedeno, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

3. Kako uporabljati zdravilo Prometax

Pri uporabi transdermalnih obližev Prometax natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro.

POMEMBNO:

- **Najprej odstranite prejšnji obliž in šele nato namestite EN nov obliž.**
- **Samo en obliž na dan.**
- **Obliža ne smete rezati na manjše dele.**
- **Obliž z dlanjo čvrsto pritiskajte na kožo najmanj 30 sekund.**

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kateri transdermalni obliž Prometax je za vas najbolj primeren.

- Zdravljenje se običajno začne z obližem Prometax 4,6 mg/24 h.
- Priporočeni običajni dnevni odmerek zdravila Prometax je 9,5 mg/24 h. Če ta odmerek dobro prenašate, lahko lečeči zdravnik razmisli o zvišanju odmerka na 13,3 mg/24 h.
- Nosite samo en transdermalni obliž Prometax naenkrat in ga po 24 urah zamenjajte z novim.

Med potekom zdravljenja vam lahko zdravnik prilagodi odmerek, da bo ustrezal vašim osebnim potrebam.

Če obliža niste namestili več kot dni, ne nameščajte novega obliža, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom. Če zdravljenja s transdermalnim obližem niste prekinili za več kot tri dni, lahko nadaljujete z enakim odmerkom, v nasprotnem primeru pa vam bo zdravnik ponovno uvedel zdravilo Prometax v odmerku 4,6 mg/24 h.

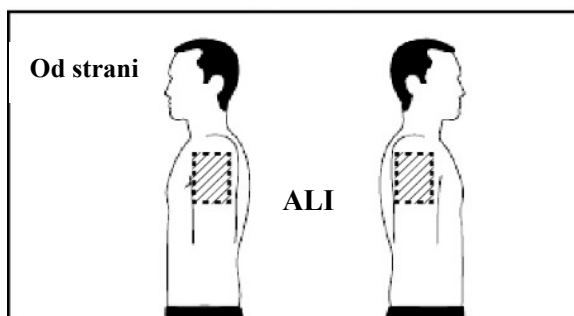
Zdravilo Prometax lahko uporabljate skupaj s hrano, pijačo in alkoholom.

Kam namestiti transdermalni obliž Prometax

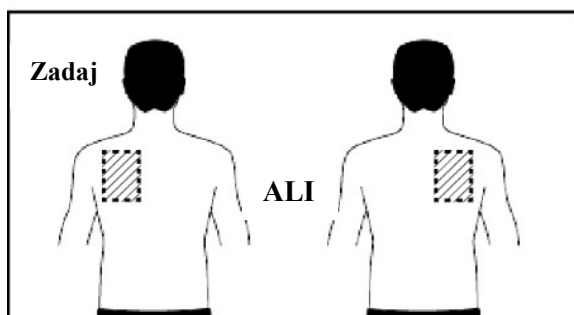
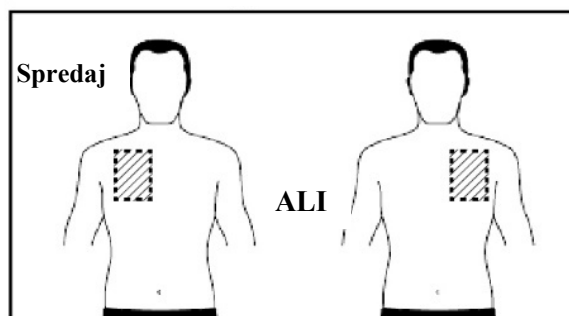
- Preden namestite obliž, se prepričajte, da je izbrani predel kože čist, suh in neporaščen, da na izbranem predelu kože ni pudra, olja, vlažilne kreme ali losjona, ki bi lahko preprečili, da se obliž pravilno prilepi na kožo, in da na izbranem predelu kože ni ureznin, izpuščajev ter da izbrani predel kože ni nadražen.
- **Preden namestite nov obliž, previdno odstranite prejšnjega.** Če bi imeli na koži več obližev hkrati, bi bili izpostavljeni preveliki količini zdravila, kar je lahko nevarno.
- Namestite **EN** obliž na dan na **SAMO ENO** od možnih mest, ki so prikazana na naslednji skici:
 - levi nadlaket **ali** desni nadlaket
 - levi zgornji del prsi **ali** desni zgornji del prsi (**ne na dojko**)
 - levi zgornji del hrbta **ali** desni zgornji del hrbta
 - levi spodnji del hrbta **ali** desni spodnji del hrbta

Vsaki 24 ur najprej odstranite prešnji obliž, nato pa namestite EN nov obliž na SAMO ENO od naslednjih možnih mest.

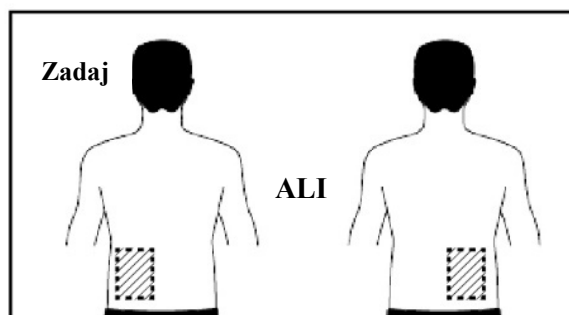
Leva ali desna nadlaket



Leva ali desna stran prsnega koša



Levi ali desni zgornji del hrbta



Levi ali desni spodnji del hrbta

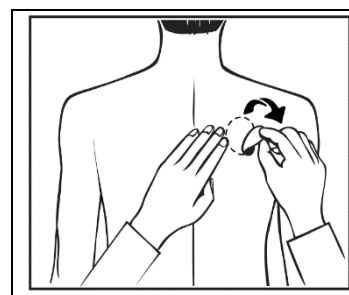
Kadar menjate obliž, morate najprej odstraniti obliž prejšnjega dne, preden namestite novega vsakokrat na drugo mesto (na primer en dan na desno stran telesa, naslednji dan na levo stran ali pa en dan na zgornji del telesa, naslednji dan pa na spodnji del). V obdobju 14 dni ne namestite novega obliža dvakrat na isti predel na koži.

Kako namestiti transdermalni obliž Prometax

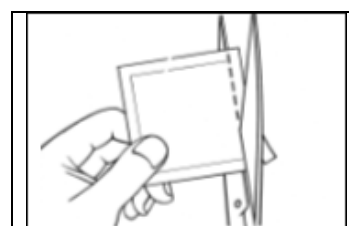
Obliži Prometax so tanki neprozorni plastični obliži, ki jih prilepite na kožo. Vsak obliž je zaprt v vrečki, ki ga ščiti, dokler ga ne želite namestiti. Ne odpirajte vrečke in ne jemljite obliža iz nje do trenutka, ko ga želite namestiti.

Previdno odstranite obliž, ki je že na koži, in šele potem namestite novega.

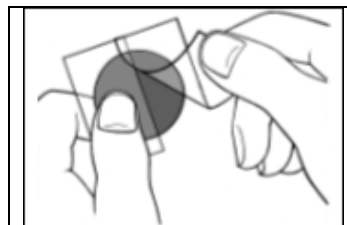
Bolniki, ki si prvič nameščate obliž ali ponovno začnete z uporabo zdravila Prometax po prekinitvi zdravljenja, lahko začnete z naslednjim korakom.



- Vsak obliž je zaprt v svojo zaščitno vrečko. Vrečko odprite šele, ko boste pripravljeni na nameščanje obliža. Vrečko s škarijami prerežite po črtkani črti in izvalcite obliž iz vrečke.



- Lepljivo stran obliža pokriva zaščitna plast. Najprej odstranite eno polovico zaščitne plasti in se pri tem s prsti ne dotikajte lepljivega dela obliža.

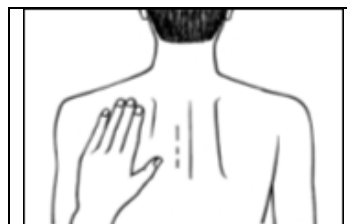


- Lepljivo stran obliža položite na zgornji ali spodnji del hrbta, nadlaket ali na prsi in nato odstranite drugo polovico zaščitne plasti.



- Nato obliž z dlanjo čvrsto pritiskajte na kožo najmanj 30 sekund, da se robovi obliža dobro prilepijo.

Na obliž lahko s tankim kemičnim svinčnikom napišete na primer dan v tednu, če vam je to v pomoč.



Obliž morate nositi neprekinjeno, dokler ga ne zamenjate z novim. Ko nameščate nove obliže, lahko preskušate različna mesta na koži, da bi ugotovili, katero vam je najbolj udobno in kje oblačila najmanj drgnejo kožo.

Kako odstraniti transdermalni obliž Prometax

Nežno povlecite za en rob obliža in nato obliž počasi odstranite. Če na koži ostane nekaj lepila, lepljivi predel kože navlažite s toplo raztopino blagega mila ali pa ostanke lepila odstranite z otroškim oljem. Za odstranjevanje ne smete uporabiti alkohola ali drugih topil (odstranjevalca laka za nohte ali drugih topil).

Po odstranjevanju obliža si morate roke umiti z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik z očmi ali če po rokovanju z obližem oči postanejo rdeče, jih je treba takoj izpirati z obilo vode in poiskati zdravniško pomoč, če simptomi ne izzvenijo.

Se sme transdermalni obliž Prometax nositi med kopanjem in plavanjem ter na soncu?

- Kopanje, plavanje in prhanje ne bi smeli vplivati na obliž. Preverite, da med temi dejavnostmi obliž ne popusti.
- Obliža ne izpostavljajte zunanjim virom toplote (na primer prekomernemu sončenju, savni, solariju) za daljši čas.

Kaj storiti, če se obliž odlepi

Če se obliž odlepi, namestite novega za preostanek tega dne, nato pa ga naslednji dan zamenjajte ob istem času kot običajno.

Kdaj namestiti transdermalni obliž Prometax in za koliko časa

- Da bi vam zdravljenje koristilo, morate obliž zamenjati vsak dan, če se le da vsak dan ob istem času.
- Nosite samo en transdermalni obliž naenkrat in ga po 24 urah zamenjajte z novim.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Prometax, kot bi smeli

Če ste nehote namestili več kot en obliž, odstranite s kože vse obliže in obvestite zdravnika, da ste nehote namestili več kot en obliž. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Prometax, je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje),

bruhanja, driske, visokega krvnega tlaka in halucinacij. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Prometax

Če ugotovite, da ste pozabili namestiti obliž, ga takoj namestite. Naslednji obliž boste namestili naslednji dan ob običajnem času. Ne nameščajte dveh obližev hkrati, da bi nadomestili pozabljenega.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Prometax

Svojemu zdravniku povejte, če ste prenehali uporabljati obliže.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila imajo lahko tudi transdermalni obliži Prometax neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki bodo morda pogostejši na začetku uporabe zdravila in ob zviševanju odmerka. Običajno neželeni učinki počasi izzvenijo, ko se telo zdravila navadi.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, ki bi lahko postali resni, takoj snemite obliž in obvestite svojega zdravnika:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izguba apetita
- občutek omotičnosti
- občutek vznemirjenosti
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina)
- okužba sečil
- tesnoba
- depresija
- zmedenost
- glavobol
- omedlevica
- prebavne težave, kot so navzea (slabost s siljenjem na bruhanje) ali bruhanje, driska
- zgaga
- bolečine v trebuhu
- izpuščaj
- alergijske reakcije na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- hujšanje
- zvišana telesna temperatura

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- motnje srčnega ritma, kot je prepočasen srčni utrip
- želodčna razjeda
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)
- agresivnost

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- padci

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- okorele roke ali noge in tresenje rok

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni – kot so tremor, okorelost in težave pri hoji
- vnetje trebušne slinavke – med znaki so hude bolečine v zgornjem delu trebuha, pogosto skupaj z občutkom slabosti (navzeo) ali bruhanjem
- hitro ali neenakomerno bitje srca
- visok krvni tlak
- napadi krčev (epileptični napadi)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic nenormalno temen urin ali nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- spremembe v izvidih preiskav za oceno delovanja jeter
- občutek nemira
- nočne more
- sindrom Pisa (stanje, ki vključuje nehoteno krčenje mišic z nenormalnim upogibom telesa in glave na eno stran)
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- tresenje
- zaspanost
- izpuščaj, srbenje
- pordelost kože
- mehurji

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj snemite obliž in obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi kapsul ali peroralne raztopine Prometax in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi obližev:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- čezmerno slinjenje
- občutek nemira
- splošno slabo počutje
- tresenje
- povečano potenje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- neredno bitje srca (npr. hitro bitje srca)
- nespečnost
- nezgodni padci

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- napadi krčev (epileptični napadi)
- razjeda v črevesju
- bolečina v prsih – lahko zaradi krča žil okrog srca

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- visok krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke – med znaki so hude bolečine v zgornjem delu trebuha, pogosto skupaj z občutkom slabosti (navzeo) ali bruhanjem
- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- pri nekaterih ljudeh je zaradi močnega bruhanja prišlo do raztrganja požiralnika (cevi, ki leži med usti in želodcem)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Prometax

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Pred uporabo shranjujte transdermalni obliž v vrečki.
- Ne uporabljajte obliža, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Po odstranitvi obliža s kože ga prepognite na pol z lepljivo stranjo navznoter in stisnite. Rabljen obliž vložite nazaj v vrečko in ga varno zavrzite, tako da ga otroci ne morejo doseči. Po odstranjevanju obliža se s prsti ne dotikajte oči, roke si umijte z vodo in milom. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Prometax

- Učinkovina je rivastigmin.
 - Prometax 4,6 mg/24 h transdermalni obliži: vsak obliž, ki sprosti 4,6 mg rivastigmina na 24 ur, je velik 5 cm² in vsebuje 9 mg rivastigmina.
 - Prometax 9,5 mg/24 h transdermalni obliži: vsak obliž, ki sprosti 9,5 mg rivastigmina na 24 ur, je velik 10 cm² in vsebuje 18 mg rivastigmina.
 - Prometax 13,3 mg/24 h transdermalni obliži: vsak obliž, ki sprosti 13,3 mg rivastigmina na 24 ur, je velik 15 cm² in vsebuje 27 mg rivastigmina.
- Druge sestavine zdravila so lakiran polietilen tereftalatni film, α -tokoferol, polimer (butilmetakrilat, metilmetakrilat), akrilni kopolimer, silikonsko olje, dimetikon, poliestrski film obložen s fluoro-polimerom.

Izgled zdravila Prometax in vsebina pakiranja

Vsak transdermalni obliž je tanek obliž, sestavljen iz treh plasti. Zunanja plast je rjavkasto bele barve z eno od naslednjih oznak:

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

V eni vrečki je zaprt en transdermalni obliž. Obliži so na voljo v pakiranju, ki vsebuje 7 ali 30 vrečk in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 60 ali 90 vrečk. V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.